



SECIB

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA BUCAL

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCOPLASIA ORAL



SECIB

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA BUCAL

Secretaría Técnica

C/ Bruc, 28, 2º 08010 Barcelona

secretaria@secibonline.com

Telf. 606 33 85 80

www.secibonline.com

LEUCOPLASIA ORAL COMO ENFERMEDAD PREMALIGNA: DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

2017

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCOPLASIA ORAL

*MEDICINA ORAL, PATOLOGÍA ORAL
Y CIRUGÍA BUCAL*

C/ Daniel Balaciart N° 4 pta. 17
46020 - Valencia (Spain)
eMail: medicina@medicinaoral.com

Imprime: GRAFO IMPRESORES S.L.

Depósito legal: V-1833-2017

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336
Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación
puede ser reproducida sin el permiso
escrito del titular del Copyright.

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN DE LA SECIB	3
2. AUTORÍA.....	7
3. INTRODUCCIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO.....	11
4. METODOLOGÍA	13
5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES	19
6. ALCANCE Y OBJETIVOS	23
ANTECEDENTES	25
JUSTIFICACIÓN DE LA GPC	25
POBLACIÓN DIANA.....	26
ÁMBITO ASISTENCIAL AL QUE SE APLICA LA GPC.....	26
PROCESO ASISTENCIAL DE LA GPC.....	26
7. PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS.....	29
8. ANEXOS.....	69
ANEXO 1. PREGUNTAS PICO	70
ANEXO 2. BIBLIOGRAFÍA.....	74
ANEXO 3. TABLAS DE EVIDENCIAS.....	87
ANEXO 4. GLOSARIO.....	151
ANEXO 5. CONFLICTO DE INTERESES.....	158

1. PRESENTACIÓN DE LA SECIB

La Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB) es una sociedad muy viva que se mueve mirando al futuro con ojos del presente. Desde sus casi dos décadas de vida, con rumbo fijo hacia su consolidación como una de las principales sociedades científicas nacionales en el ámbito odontológico; se mueve hacia el reconocimiento como referencia institucional en el ámbito de la Cirugía Bucal; se mueve hacia la consecución de la especialidad oficial en Cirugía Bucal.

Entrando en un aspecto más formal, la SECIB es una sociedad de carácter científico, sin ánimo de lucro, con personalidad jurídica propia y total capacidad de actuación en el ámbito nacional, que se ha creado ante la necesidad de aglutinar y de ofrecer el foro adecuado a todos aquellos profesionales que reclaman un espacio específico para la Cirugía Bucal.

La SECIB aglutina a odontólogos, estomatólogos, cirujanos bucales, cirujanos maxilofaciales, médicos así como otros especialistas clínicos y universitarios del área de las Ciencias de la Salud con actividad o vinculación con la Cirugía Bucal y su principal objetivo es agrupar a los profesionales de la odontología, estomatología y de la medicina que tengan interés clínico o científico por la Cirugía Bucal, como medio para conseguir los siguientes objetivos:

- Contribuir a la formación continuada de todos sus afiliados y promover el desarrollo científico de la Cirugía Bucal.
- Asesorar a las instituciones y organismos oficiales, públicos y privados en cualquier aspecto social, clínico y científico relacionado con la Cirugía Bucal.
- Facilitar e incrementar las relaciones entre los profesionales de la Cirugía Bucal, la Universidad, los Colegios Profesionales y la Industria del sector.
- Propiciar las iniciativas políticas y sociales, destinadas a conseguir el reconocimiento de la Cirugía Bucal como especialidad por los Organismos Oficiales, tal como establecen las directrices y normativas de la Unión Europea.
- Colaborar con otras Sociedades Científicas Nacionales e Internacionales, así como con los Colegios Profesionales, en todos aquellos aspectos que propicien la consolidación de la Cirugía Bucal como especialidad, así como dar asesoramiento y estimular la realización de actividades conjuntas.

Estos objetivos se deben ir consiguiendo, a partir del trabajo de las distintas juntas directivas y de los socios de SECIB, a través de distintas actividades:

- Científicas
 - Organizar Congresos Nacionales e Internacionales.
 - Realizar y patrocinar reuniones, jornadas, cursos,

simposios conferencias, talleres prácticos, organizados de forma exclusiva o en colaboración con otras Sociedades Científicas afines.

- Promover la creación de conocimiento de la máxima calidad científica en el ámbito de la Sociedad.
- Publicar Revistas, Boletines informativos, memorias, promocionar entre sus socios la realización de trabajos científicos y la publicación de artículos.
- Colaborar con la EFOSS y participar en la realización del Board Europeo de Cirugía Bucal.
- Sociales
 - Reforzar los lazos humanos entre sus afiliados, con otras Sociedades Científicas y otros profesionales sanitarios.
 - Participar en proyectos sociales y culturales que sean de interés para la Sociedad Española de Cirugía Bucal.

Papel en la generación del conocimiento

Tras la consolidación de la SECIB dentro del panorama nacional entre las Sociedades Científicas más potentes en Odontología; tras la estabilidad en la difusión de la mejor evidencia científica internacional en sus reuniones científicas anuales; tras el desarrollo de equipos investigadores y universitarios en relación a la Cirugía Bucal; llega el momento de que la Sociedad Española de Cirugía Bucal de un paso más adelante y se convierta, más aún, en agente proactivo de la generación de conocimiento.

Tradicionalmente este aspecto ha sido desarrollado (y lo seguirán haciendo) por los equipos universitarios, siendo el papel de la SECIB como un agente que facilitaba la difusión del conocimiento y su reconocimiento a través de premios para los trabajos de más alta calidad en el ámbito de la Sociedad.

Ha llegado el momento de que la SECIB se incorpore, junto a la Universidad y otras instituciones científicas, al grupo de agentes proactivos que impulsan de forma directa la generación de conocimiento, obviamente, en el ámbito de la Sociedad.

En este entorno debe considerarse el planteamiento y puesta en marcha de esta Guía de Práctica Clínica, que busca evaluar de forma conjunta la evidencia disponible en el campo de la leucoplasia oral, organizarla y presentarla de forma adecuada tanto al profesional como al paciente, y generar recomendaciones basadas en la evidencia científica que puedan ser difundidas a través de

los canales sociales y científicos pertinentes para poder ser aplicadas por los cirujanos bucales de España y de todo el mundo en su práctica clínica, beneficiando de esta forma al paciente, como usuario final de nuestros servicios y avances.

¿Por qué realizar esta Guía de Práctica Clínica?

La elección de realizar una Guía de Práctica Clínica en el ámbito de la leucoplasia viene avalada por varios aspectos:

- La existencia de grupos con contrastada experiencia dentro de la Sociedad para abordar con garantías este proyecto.
- El área es de importancia clínica, siendo no pocos los pacientes que acuden a la consulta dental con este problema clínico.
- En este ámbito ha aparecido en los últimos años importante evidencia científica que han producido distintos cambios en el paradigma de su enfoque.
- La forma de Guía de Práctica Clínica, en detrimento de otros documentos generados a partir de la evidencia, busca generar evidencia de la máxima calidad posible y mayor reconocimiento entre los distintos actores científico-sanitarios a nivel nacional e internacional.

Todos éstos son factores a considerar para potenciar la realización de documentos que actualicen y clarifiquen el estado del arte y la ciencia actual a los profesionales y paciente, dando por tanto carta de naturaleza al presente proyecto.

2. AUTORÍA

AUTORES

- Aguirre-Urizar, José Manuel: Catedrático de Estomatología. Departamento de Estomatología II. UFI 11/25. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco/EHU.
- Alberdi-Navarro, Javier: Licenciado en Odontología. Máster en Investigación Biomédica (UPV/EHU). Máster en Patología Oral (UPV/EHU). Profesor Máster Patología Oral. Universidad del País Vasco/EHU.
- Castellanos-Cosano, Lizett: Doctora en Odontología. Profesora del Máster de Odontología Integrada en Pacientes Especiales. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla
- González-Moles, Miguel Ángel: Catedrático de Medicina Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- Jiménez-Soriano, Yolanda: Profesora Titular de Estomatología. Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.
- Machuca-Portillo, Guillermo: Profesor Titular de Odontología Integrada en Pacientes Especiales. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.
- Torres-Lagares, Daniel: Profesor Titular de Cirugía Bucal. Departamento de Estomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla.
- Uribarri-Etxebarria, Agurne: Profesora asociada. Departamento de Estomatología II. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco/EHU.

REVISORES EXTERNOS

- Bagán-Sebastián, José Vicente: Catedrático de Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.
- Mosqueda-Taylor, Adalberto: Profesor-Titular del Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco. México.

SOCIEDADES CIENTÍFICAS

- SEMO: Sociedad Española de Medicina Oral.
- SECA: Sociedad Española de Calidad Asistencia.
- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.

APOYO METODOLÓGICO

- Del Río Urenda, Susana. Doctora en Medicina y Cirugía. Servicio Andaluz de Salud.
- Fernández García, Enrique. Consultor en Metodo-

- logía de la Salud. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Andaluz de Salud.
- Pérez Hidalgo, M^a del Mar. Biblioteconomista. Área de Gestión Sanitaria de Antequera. Servicio Andaluz de Salud.

3. INTRODUCCIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La SECIB (Sociedad Española de Cirugía Bucal) ha encargado a un Grupo de Expertos el desarrollo de una Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes diagnosticados de Leucoplasia Oral. La guía trata de proporcionar recomendaciones para un adecuado diagnóstico y tratamiento de la leucoplasia oral, así como sobre algunos factores clinicopatológicos pronósticos implicados en su transformación maligna. Estas recomendaciones estarán basadas en la mejor evidencia clínica disponible.

Esta Guía de Práctica Clínica de la SECIB trata de ser la referencia para el adecuado diagnóstico y manejo clínico de la Leucoplasia Oral y está dirigida principalmente a los odontólogos y estomatólogos, como profesionales responsables de la salud oral de sus pacientes. Además, podrá ser utilizada por cirujanos maxilofaciales, otorrinolaringólogos, dermatólogos, y médicos de atención primaria.

El grupo está formado por expertos docentes e investigadores en este campo, tanto desde un punto de vista clínico como histopatológico. Los Prof. Aguirre y González-Moles son Catedráticos de Medicina Oral con amplia experiencia docente e investigadora en el terreno de la Leucoplasia Oral. A ellos se le une la Prof. Jiménez, Prof. Titular de Medicina Oral. Desde el punto de vista del manejo quirúrgico de la lesión, el Prof. Torres, Prof. Titular de Cirugía Bucal de la Universidad de Sevilla, completa perfectamente al equipo. De igual manera, se incorporan profesores especialistas en el manejo de pacientes con múltiples patologías (Prof. Machuca). El resto del equipo viene conformado por profesionales con formación postgraduada específica en cada uno de estos campos: Dr. Alberdi (Patología y Medicina Oral), Dra. Uribarri (Cirugía y Medicina Oral), Dra. Castellanos (Pacientes Especiales).

4. METODOLOGÍA

Entendemos una Guía de Práctica Clínica como el “Conjunto sistematizado de recomendaciones que tiene como objetivo ayudar al médico y al paciente a adoptar las medidas más adecuadas ante un problema específico de salud”. Como tal, es una importante fuente de evidencia evaluada y por tanto, han de estar basadas en una amplia revisión bibliográfica y en una valoración crítica exhaustiva de los artículos recuperados.

El Proyecto incluye la realización de esta Guía de Práctica denominada “Leucoplasia oral como enfermedad premaligna: diagnóstico, pronóstico y tratamiento”, tanto en la versión completa como la resumida y la guía rápida.

Para su elaboración se constituyó un grupo de trabajo formado por ocho expertos odontólogos, seleccionados por su perfil específico en la materia.

Se ha contado además con un total de dos revisores Externos que participaron en calidad de profesionales independientes y por último la guía fue evaluada y validada por las siguientes Sociedades Científicas:

- SEMO: Sociedad Española de Medicina Oral.
- SECA: Sociedad Española de Calidad Asistencial.
- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.

La elaboración se desarrolló en tres fases consecutivas, que discurrieron de forma paralela en algunos momentos:

- Fase 1: Definición de Alcance de la Guía y Búsqueda Bibliográfica
 - Duración: Desde junio de 2014 hasta enero 2015
 - Hitos incluidos:
 - Definición de dudas clínicas.
 - Búsqueda Bibliográfica Inicial: primer acercamiento a la búsqueda bibliográfica para poder redefinir el Alcance de la GPC.
 - Introducción del Gestor Bibliográfico Mendeley.
 - Lectura y Análisis de Evidencia.
- Fase 2: Generación de Documentación por Grupo de Expertos
 - Duración: Desde octubre de 2014 hasta septiembre de 2015
 - Hitos incluidos:
 - Redefinición del Alcance de la Guía y las Búsquedas necesarias.
 - Segunda Búsqueda Bibliográfica.
 - Lectura y Análisis de Evidencia.
 - Elaboración de las Preguntas PICO.
 - Formulación de Recomendaciones.
 - Inicio de otros Capítulos.

- Fase 3: Elaboración y Normalización de Documentos.
 - Duración: Desde julio de 2015 a septiembre de 2015.
 - Hitos incluidos:
 - Recopilación de documentación elaborada.
 - Resolución de dudas bibliográficas y otros soportes.
 - Normalización inicial de documentos.
 - Elaboración del Borrador Inicial v 1.00 Documento de Trabajo.

La metodología desarrollada durante estos 18 meses ha sido semi-presencial, combinando cuatro sesiones presenciales con una importante carga de trabajo no presencial.

Para ello hemos contado con el apoyo de

- BASECAMP: En uso durante todo el proyecto.
- SHAREPOINT: Propiedad SECIB, con las siguientes características:
 - Segura (Servidores propios)
 - Parametrizable (Adaptación)
 - Capacidad almacenamiento casi ilimitada.

Y las reuniones se celebraron en:

- Sesión de Lanzamiento: Sevilla, julio 2014.
- 2º Sesión: Barcelona, octubre 2014.
- 3ª Sesión: Madrid, junio 2015.
- 4ª Sesión: Barcelona, septiembre 2015.

Sobre la metodología de trabajo

El principal motivo por el que el grupo de autores ha realizado esta GPC es que sirva de instrumento útil para la toma de decisiones clínicas. Para ello, el documento ha seguido un riguroso proceso metodológico basada en las indicaciones del documento “Elaboración de Guías de Prácticas Clínicas en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico” (1) y las recomendaciones disponibles en Guía Salud1. Se ha revisado la literatura científica disponible hasta enero de 2015, si bien se ha ampliado la cobertura hasta junio del 2015 siguiendo las estrategias de búsqueda incluidas en el anexo 1.2. Para cada problema clínico planteado se trabajó una ficha de trabajo de elaboración propia en la que se fueron detallando los siguientes aspectos:

Parte 1: Duda Clínica

Es el cuestión sobre la que los autores harán la pregunta clínica y que surge fruto del conocimiento experto de la materia y de la experiencia profesional de cada uno de ellos.

Parte 2: Pregunta Pico

Pregunta que plantea el problema clínico estructurada de tal forma que incorpora la población diana, la in-

intervención y el resultado esperado: **Paciente** (Población a la que se dirige la intervención); **Intervención/comparación** (Intervención medida como comparación o no con otra que se realiza); Resultado (Resultado esperado). (Anexo 2).

Parte 3: Introducción

Redactado en el que se explica el conocimiento científico que existe en relación a la patología concreta sobre la que hemos realizado la duda clínica, posterior pregunta PICO y finalmente recomendación.

Parte 4: Tipo de Pregunta

Consiste en catalogar de entre las siguientes el tipo de preguntas que es: Epidemiológica/ etiológica; Diagnóstica; Terapéutica; o Pronóstica.

Parte 5: Metodología Utilizada

En este apartado se describen la metodología específica y concreta de búsqueda bibliográfica incorporando las “Bases de búsqueda” (bases de datos: Medline (PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane); el encabezamiento de materia con los términos de búsqueda y las combinaciones (AND, OR, NOT) así como las “palabras claves”, “Emtree” y “MeSH”; y por último los resultados de la búsqueda indexando todas la referencias bibliográficas.

Parte 6: Evaluación y Síntesis de la Evidencia

En este apartado se listaron el resultado de la evaluación de cada uno de los estudios referenciados en el apartado anterior. El análisis realizado determina la calidad de la evidencia científica en la que vamos a basar las recomendaciones que se hagan y que posteriormente será necesario conocer para definir la “fuerza” de la recomendación.

El análisis lo realizaremos utilizando plantillas de verificación o checklist **SING** (para evaluar: ECA, Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis, Estudios de Cohortes, Estudios de casos y controles, Estudios de pruebas diagnósticas y Evaluaciones Económicas), las **fichas OSTEBA** (para evaluar Series de casos) y el **AGREE** (para evaluar GPC).

Parte 7: Elaboración de las Conclusiones

En este apartado se han propuesto las recomendaciones que el grupo hace a la pregunta clínica (PICO) inicial así como la graduación de dicha recomendación. El instrumento en el que los autores se han apoyado para realizar la recomendación (evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación) se denomina **SIGN** del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBE) y se han utilizado: **SIGN** Modificado (para las preguntas sobre

diagnóstico) y **SIGN** (para el resto de las preguntas: tratamiento, pronóstico, etiología, etc.)

Tras haber catalogado cada una de las evidencias encontradas y que responden a una PICO, construiremos la recomendación incorporándole un Grado de recomendación. Éstos se clasifican con letras, “A”, “B”, “C” ó “D”, significando:

- A: Se basa al menos en un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico 1++o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con una gran consistencia entre ellos
- B: Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudio clasificados como 1++ o 1+
- C: Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudio clasificados como 2++
- D: Evidencia científica de nivel 3 ó 4 o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Parte 8: Recomendaciones de Investigación Futura

En el proceso de elaboración de una GPC se identifican lagunas en el conocimiento por lo que los autores pueden considerar necesario recomendar líneas de futuras investigaciones si se consideran relevantes para pacientes y profesionales. Estas propuestas pretenden ser lo más concretas posibles para que sean útiles y comprensibles para un futuro proyecto de investigación.

Sobre la Búsqueda Bibliográfica

El primer acercamiento a la bibliografía contribuyó a definir un “alcance y objetivos” realista de la guía y se realizó en MEDLINE/PUBMED.

Los motivos fundamentales fueron los siguientes:

- Está desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine, NLM (USA).
- Es resultado de la automatización de tres repertorios: Index Medicus, International Nursing Index, Index to Dental Literature.
- Facilita el acceso a las referencias bibliográficas y, en algunos casos, al texto completo.

- Tiene incorporadas las revisiones sistemáticas de la Cochrane Library.
- El tesoro o vocabulario controlado es el MeSH, que contiene más de 23.000 términos.
- Incorpora el filtro metodológico Clinical Queries, elaborado con metodología de MBE y desarrollado por el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la McMaster University.
- Incluye búsquedas diseñadas para cuatro tipos de estudios poniendo énfasis en el tratamiento, diagnóstico, etiología y pronóstico.
- Incluye dos herramientas que facilitan la búsqueda de evidencias:
 - o AskMedline: <http://askmedline.nlm.nih.gov/ask/ask.php>
 - o AskMedline via PICO: <http://pubmedhh.nlm.nih.gov/nlm/pico/piconew.html>

Se realizó una primera búsqueda preliminar de la literatura entre septiembre y octubre de 2014. Las referencias fueron descargadas en el gestor Mendeley y la revisión de ésta por el panel de expertos dio la oportunidad de detectar las referencias importantes que se habían omitido. La segunda fase de la búsqueda se inició en octubre de 2014, una vez valorada la aproximación inicial y visto que era necesario redefinir tanto criterios de búsqueda como el Alcance mismo de las propias Guías.

Se definieron los criterios por los que se desarrollarían las preguntas en formato PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Outcome-Resultado). El periodo de trabajo comprendió desde noviembre 2014 a enero 2015 y se completó posteriormente con alertas semanales para actualizar el material (hasta septiembre 2015). Estas referencias fueron compartidas a texto completo con el panel de expertos a través del gestor documental de suscripción Mendeley, el cual cumplía todos los requisitos para el trabajo en grupo a distancia.

En la búsqueda comprensiva de la literatura, se construyeron las preguntas que pudieran ser contestadas por la literatura generándose listas de temas específicos (por ejemplo, lista de test diagnósticos) que pudieran considerarse. También se desarrollaron los criterios de inclusión y exclusión. En general se excluyó toda la literatura que no estuviera en inglés, francés o español, así como se limitó a los últimos 10 años en el peor de los casos. Los títulos y resúmenes de los artículos identificados en las búsquedas fueron primero sometidos a screening para eliminar artículos que claramente fallaron al cumplir los criterios de búsqueda.

En cuanto a las fuentes de información utilizada, fueron Medline (a través de su interfaz PubMed) y la base de datos Embase, para las cuales se desarrollaron estrate-

gias de búsqueda, las cuales implicarían una combinación de vocabulario de lenguaje controlado (los tesauros MeSH y Emtree) y términos en lenguaje libre o frases, las cuales aparecieran en títulos o resúmenes, para delimitar o ampliar el alcance.

Las referencias fueron almacenadas en un grupo cerrado de Mendeley, a través del cual se tenía acceso al texto completo, así como un visor donde podían marcar y hacer anotaciones a las referencias. Utilizando el módulo social de Mendeley, los revisores podían comprobar si se había subido algún otro artículo así como hacer comentarios.

Por otra parte, para cada una de las referencias Mendeley cargaba directamente los tags (etiquetas) asociadas, pero se añadía una general para identificar a qué PICO (una o más) correspondía esa referencia, así como el tipo de estudio (ensayo clínico, revisión sistemática, metanálisis, etc.)

Los artículos fueron colgados a texto completo directamente en el gestor de referencias Mendeley. Éstos fueron localizados a través de las suscripciones y el servicio de obtención de documentos de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Andaluz y los fondos de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla.

Por último se elaboró un documento final con todas las referencias que correspondían a cada pregunta PICO de la Guía de Práctica Clínica.

Las estrategias de búsqueda fueron revisadas siguiendo el documento de M. Sampson et al: An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies, publicado en 2009 en Journal of Clinical Epidemiology (2). Concretamente se evaluó:

- Elementos de primera línea, que son:
 - Conceptualización, donde se evalúa si la pregunta de investigación ha sido correctamente traducida en conceptos de búsqueda.
 - Operadores lógicos, donde evalúa si los elementos que componen la estrategia de búsqueda han sido correctamente combinados con los operadores booleanos y/o de proximidad.
 - Errores de deletreo.
 - Números de línea erróneos.
 - Traducción de la estrategia de búsqueda a diferentes bases de datos y/o interfaces.
 - Encabezamientos de materia perdidos.
- Elementos de segunda línea:
 - Pérdida de términos en lenguaje libre.
 - Encabezamientos de materia y términos en lenguaje libre utilizados conjuntamente.

- Variantes de deletreo y truncamiento.
- Encabezamientos de materia irrelevantes y términos en texto libre irrelevantes
- Límites: evaluar si los límites (incluyendo filtros) utilizados son apropiados y han sido aplicados correctamente.

- Elementos de tercera línea:
 - Organización de la búsqueda.
 - Uso de campos específicos de bases de datos adicionales.
 - Redundancia en la búsqueda.
 - Encabezamientos de materia y texto libre combinados en una única estrategia/secuencia de búsqueda.

- Modelo participativo a todos los niveles desde el análisis inicial.
- Sostenibilidad: La transferencia de conocimientos del equipo consultor al equipo interno garantiza la sostenibilidad del proyecto a lo largo del tiempo, una vez finalizada la presencia del Agente Facilitador Externo.

Sobre la Organización Bibliográfica

Este documento se encuentra estructurado en capítulos y anexos, siendo el Anexo 2 el correspondiente a la bibliografía; en una primera sección, el “Anexo 2.1” se relaciona la bibliografía que los autores han requerido para la elaboración de cada uno de los capítulos. Se encuentra ordenada por el nombre y/o apartado del capítulo al que hacen referencia.

En la segunda parte del anexo, llamado “Anexo 2.2” se relaciona la bibliografía que se ha utilizado para cada una de las preguntas clínicas que se dan respuesta, enumeradas desde la primera a la décimo octava en el mismo orden que se analizan. En cada una de ellas se define la estrategia de búsqueda y posteriormente las referencias bibliográficas halladas, entre las que se encuentran las utilizadas en las tablas de evidencias.

Sobre el Modelo de Apoyo Metodológico: El rol del Equipo Consultor Externo

El equipo de Apoyo Metodológico estaba compuesto por dos técnicos expertos en Metodología y Atención Sanitaria Basada en la Evidencia, más una Biblioteconomista especializada en el ámbito de la Salud. Se utilizó un Modelo de Apoyo Metodológico Externo (3,4). La incorporación de una asesoría externa en la elaboración y desarrollo de proyectos se basa en razones de eficacia y rentabilidad. Este sistema de trabajo se basa en (5,6):

- Apoyo a una visión de equipo multidisciplinar gracias a una amplia experiencia de consultoría en diversos ámbitos.
- Nuestra actividad como consultores se centra en el rol de Agente Facilitador Externo.
- El Agente Facilitador Externo tiene entre sus funciones:
 - Proponer la metodología,
 - Dinamiza los equipos,
 - Facilitar información,
 - Equilibrar las fuerzas internas para aportar integridad y rentabilidad al proyecto.

5. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

P1: ¿Qué tipo de lesiones orales se consideran actualmente como una leucoplasia?

Toda aquella placa predominantemente blanca de la mucosa oral que potencialmente puede malignizarse, tras haber excluido clínica e histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible. Nivel de evidencia 4 – Grado de recomendación D.

P2: ¿Los pacientes con leucoplasia oral tienen más riesgo de padecer cáncer oral?

Analizando la bibliografía reciente, no hay dudas sobre el mayor riesgo de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral para desarrollar un carcinoma de células escamosas. No obstante, si existen diferencias importantes sobre la magnitud de este riesgo. Cuando nos referimos a una leucoplasia oral aislada las cifras son muy dispares y van desde casi un 0% hasta cerca del 20%. Por el contrario cuando nos referimos a leucoplasias múltiples el porcentaje puede incluso superar el 50%. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P3: ¿Es necesario realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo de Leucoplasia oral?

El análisis histopatológico de una biopsia de la leucoplasia oral sigue siendo el estándar de oro para su diagnóstico final y su valoración pronóstica. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P4: ¿Existe actualmente alguna exploración complementaria que mejore el diagnóstico clínico convencional de la leucoplasia oral?

De entre los sistemas de ayuda clínica al diagnóstico de la presencia de malignidad en lesiones de la mucosa oral como la leucoplasia, los mejores resultados parecen obtenerse con el sistema de fluorescencia. Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.

P5: ¿Es la citología por raspado un método útil en el diagnóstico de la leucoplasia oral?

La evidencia existente sobre citología oral, señala que esta metodología y sus diferentes variantes podrían ser incorporadas al protocolo diagnóstico de la leucoplasia oral. Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.

P6: Son la edad y/o el sexo factores relevantes en la transformación maligna de la leucoplasia oral.

Podemos concluir que en relación a la leucoplasia oral, existe un mayor riesgo de malignización en el grupo de pacientes mujeres, así como en el grupo de pacientes mayores de 60 años. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

Dicho comportamiento es similar en las leucoplasias verrugosas proliferativas, y en las leucoplasias con displasia confirmada histológicamente, aunque la evidencia es menor. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P7: ¿Es el tiempo de evolución un factor relevante en la transformación maligna de la leucoplasia oral?

Los resultados no permiten afirmar que las leucoplasias de evolución superior a 10 años cuenten con un riesgo mayor de malignización que las leucoplasias con un tiempo de evolución más corto. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P8: ¿La localización de la leucoplasia influye en su riesgo de transformación maligna?

La bibliografía analizada no permite afirmar que exista evidencia sobre una relación significativa entre la localización de la leucoplasia y el riesgo de transformación maligna. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P9: ¿Las leucoplasias orales no homogéneas (leucoplasia nodular, eritroleucoplasia y verrugosa) presentan una mayor tasa de transformación maligna que las homogéneas?

Existe una relación significativa entre la transformación maligna y las leucoplasias no homogéneas así como entre la presencia de displasia epitelial (moderada o severa) y las leucoplasias no homogéneas. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P10: ¿Existe un mayor riesgo de que se desarrolle un cáncer oral en pacientes que tienen múltiples leucoplasias?

Parece existir una mayor tendencia transformante ligada a la multiplicidad de la lesión aunque los datos publicados en la literatura son insuficientes. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P11: ¿Es el tamaño de la leucoplasia oral un factor relevante en relación con su transformación maligna?

Dada la escasez de estudios que abordan específicamente el potencial de transformación maligna de las leucoplasias grandes vs las leucoplasias pequeñas no se puede extraer una conclusión concluyente que relacione el tamaño de la leucoplasia con la probabilidad de transformación maligna. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P12: ¿El grado de displasia epitelial de una leucoplasia oral es un factor predictivo de su transformación maligna?

Aunque existe debate, la mayoría de los estudios concluyen que las leucoplasias orales que muestran displasia epitelial de alto grado presentan una mayor probabilidad de que se desarrolle un carcinoma oral que aquellas que presentan displasia epitelial de bajo grado. El grado de displasia epitelial es considerado un factor de riesgo independiente. Nivel de evidencia 2+ – Grado de recomendación C.

P13: ¿Existe actualmente algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de una leucoplasia?

De los marcadores moleculares estudiados hasta ahora en la literatura científica, no hay un consenso adecuado sobre cual ha de ser el marcador molecular predictivo ideal para la evaluación del riesgo de evolución a cáncer de la leucoplasia oral. No hay ningún método pronóstico descrito hasta la actualidad que sea de aplicación fiable en la rutina diaria. Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.

P14: ¿La exéresis quirúrgica completa influye sobre el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral?

Hasta que exista una mayor evidencia científica, la recomendación de la eliminación quirúrgica de las leucoplasias, es la más apoyada. Sin embargo, la escisión quirúrgica de toda la lesión no elimina completamente el riesgo de malignidad, por lo que la vigilancia de estos pacientes es necesaria. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P15: ¿El cese en el consumo de tabaco y/o alcohol es un elemento indispensable en el tratamiento de la leucoplasia oral?

La evidencia científica aconseja que los pacientes fumadores que consumen tabaco abandonen el consumo como primera medida terapéutica. Con ello hay altas probabilidades de desaparición de la lesión. No hay evidencia suficiente que aconseje la supresión del consumo de alcohol en el tratamiento de la leucoplasia oral. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.

P16: ¿Existe algún tratamiento médico para la leucoplasia oral que disminuya el riesgo de transformación maligna?

No existe ningún tratamiento médico para la leucoplasia oral que haya demostrado reducir la tasa de transformación maligna. Algunos tratamientos, como los retinoides y derivados de la vitamina A, han demostrado cierto grado de efectividad en relación a la mejora clínica de las lesiones de leu-

coplasia oral. Nivel de evidencia 1++ – Grado de recomendación A.

P17: ¿Cuál debe ser el seguimiento clínico de un paciente diagnosticado y tratado de leucoplasia oral?

El seguimiento de estos pacientes debe ser de por vida y que la frecuencia del mismo dependerá de los factores de riesgo clinicopatológicos asociados a cada lesión/paciente en concreto. Nivel de evidencia 4 – Grado de recomendación D.

P18: ¿La autoexploración bucal en los pacientes con leucoplasia oral mejora su pronóstico?

No existen actualmente, evidencias de que la autoexploración pueda sustituir a los controles periódicos en los pacientes que sufren o han sufrido una leucoplasia oral. Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.

6. ALCANCE Y OBJETIVOS

ANTECEDENTES

La Leucoplasia Oral fue definida en 1978 por la OMS como una “placa blanca que no puede ser caracterizada ni clínica ni histológicamente como ninguna otra entidad y que posee un riesgo mayor de transformación maligna que su contraparte” (1). Esta definición negativista inicial, no ha sufrido modificaciones importantes tras varios intentos.

En la actualidad consideramos que la leucoplasia oral es un trastorno caracterizado por la presencia de placas blancas en la mucosa oral que presenta un riesgo cuestionable de transformación maligna y que se diagnostica habiendo excluido otros trastornos o enfermedades orales conocidas que no incrementan el riesgo de padecer cáncer (2,3).

En la prevalencia de la Leucoplasia Oral existen grandes variaciones geográficas, aunque se calcula una prevalencia global en torno al 2% (4). En España existen pocos estudios que analicen esta prevalencia, pero se ha estimado un porcentaje del 1,62% (4).

Existe un alto grado de variabilidad en el diagnóstico de la Leucoplasia Oral, aunque se acepta de manera generalizada que el diagnóstico debe ser inicialmente clínico y posteriormente debe ser confirmado histopatológicamente. Existiría un diagnóstico de leucoplasia oral provisional de carácter clínico y un diagnóstico firme o definitivo tras la valoración histopatológica (3).

Clásicamente las leucoplasias orales se han dividido, en relación con su aspecto clínico, en leucoplasias homogéneas (Fig. 1) y leucoplasias no homogéneas (moteada, eritroleucoplasia y verrugosa) (2).



Fig. 1. Leucoplasia homogénea en retrocomisura.

En el diagnóstico diferencial de una lesión oral “en placa predominantemente blanca” se incluyen múltiples lesiones, siendo las más importantes: la candidiasis pseu-

domembranosa, el liquen plano y lesión liquenoide, la queratosis alveolar (friccional), el nevo blanco esponjoso, la mucosa mordisqueada (*Morsicatio buccarum*), el leucoedema, el lupus eritematoso, la leucoplasia vellosa, la palatitis nicotínica, las lesiones de la sífilis secundaria, las lesiones hiperplásicas asociadas al virus del papiloma humano (VPH) y sobre todo el carcinoma de células escamosas (2,3).

El estudio histopatológico de la biopsia de la leucoplasia oral constituye el estándar de oro (*gold standard*) en la valoración pronóstica (4). Desde el punto de vista histopatológico la leucoplasia oral no presenta datos específicos siendo los más comunes la presencia de hiperqueratosis con o sin hiperplasia epitelial. El dato más importante y que nunca debe faltar en un estudio histopatológico de una biopsia de leucoplasia oral es la presencia o ausencia de displasia epitelial así como la valoración del grado de la misma (5).

En los últimos tiempos se han propuesto diversas técnicas complementarias para mejorar el diagnóstico de la leucoplasia oral y poder predecir su potencial maligno, cuya sensibilidad y especificidad son motivo de controversia (6,7). En este grupo de métodos estarían el análisis citológico, diferentes técnicas de tinción vital, metodologías lumínicas, etc (8,9).

Se han realizado y se están realizando múltiples estudios moleculares sobre la leucoplasia oral y los trastornos orales potencialmente malignos, tratando de hallar un marcador pronóstico capaz de predecir la transformación maligna (10). No obstante, por el momento no se han alcanzado resultados totalmente satisfactorios y concretos, tanto en relación con el diagnóstico como con la predicción de su capacidad de malignización (10,11).

Desde el punto de vista terapéutico, se han propuesto múltiples opciones para el tratamiento de la Leucoplasia oral, que van desde la simple eliminación de los factores asociados (tabaco, alcohol, irritantes, etc.) hasta la eliminación quirúrgica convencional o mediante laser, pasando por la administración de diferentes fármacos (12). La variabilidad en el manejo terapéutico y en los resultados obtenidos, unido a la aparición de nuevos procedimientos terapéuticos como la terapia fotodinámica, hace que sea importante la realización de esta guía (11,13,14).

Justificación de la GPC

El cáncer oral es la sexta neoplasia maligna más común a nivel mundial, presentando una elevada mortalidad, mayor del 50% a los cinco años, y una elevada morbilidad (secuelas) (15-17). El carcinoma oral de células es-

camosas constituye más del 90% de las neoplasias orales malignas, y en un porcentaje significativo de casos surge desde enfermedades previas que actualmente se agrupan bajo la denominación de “Trastornos Orales Potencialmente Malignos” (2,18). La Leucoplasia oral es el trastorno oral potencialmente maligno más importante tanto por su alta prevalencia como por su significado pronóstico premaligno (11).

La etapa en la que se diagnostica un cáncer oral tiene una relación significativa con la supervivencia de los pacientes. Cuando el cáncer es pequeño casi el 90% de las personas que lo padecen sobreviven. Sin embargo, todavía 6 de cada 10 cánceres de la boca son diagnosticados cuando ya se encuentran en una fase avanzada, lo que reduce la supervivencia de un modo muy significativo (16). En este sentido, el adecuado diagnóstico y tratamiento de la Leucoplasia Oral como trastorno potencialmente maligno, previo al cáncer, es crucial para mejorar el pronóstico de esta enfermedad neoplásica (17).

El potencial de malignización de la Leucoplasia Oral es incuestionable, no obstante, existe controversia sobre el porcentaje real de esta transformación, que varía desde el 0,13 al 34% (19). Algunas formas particulares, como la leucoplasia verrugosa proliferativa alcanzan cifras mayores (superiores al 50%) (20). Estas variaciones están estrechamente relacionadas con las diferencias existentes entre los estudios en relación con el diagnóstico y el seguimiento de este trastorno (19).

No existen antecedentes de ninguna Guía de Práctica Clínica sobre la Leucoplasia Oral que aborde tanto los aspectos diagnósticos, como los pronósticos y terapéuticos. Se realiza esta guía ante la inexistencia de otras guías sobre este trastorno oral tan importante. En la actualidad disponemos de múltiples estudios publicados sobre los diferentes aspectos de esta enfermedad, tanto respecto de su significado, como sobre su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Por ello la realización de esta Guía de Práctica Clínica con su análisis y recomendaciones puede ser muy importante de cara al diagnóstico y al manejo de la Leucoplasia Oral.

Población diana

Grupos que se consideran

- Pacientes diagnosticados de cualquier tipo de Leucoplasia Oral, incluyendo lesiones no homogéneas y múltiples.

Grupos que no se toman en consideración

- Pacientes diagnosticados de Leucoplasia Oral Velloso.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Carcinoma Oral de Células Escamosas en el momento del diagnóstico.

- Pacientes con lesiones orales en placa que corresponden a otras enfermedades orales.

Aspectos clínicos que no están cubiertos

- La prevención primaria, así como el análisis de los posibles factores etiológicos de la Leucoplasia Oral.
- El tratamiento de los casos que han sufrido transformación maligna a un Carcinoma Oral de Células Escamosas.

Ámbito asistencial al que se aplica la GPC

Esta guía es de aplicabilidad en todas las clínicas dentales y centros sanitarios, tanto en el ámbito privado, como en el ámbito público, incluyendo tanto la atención primaria como la especializada.

En relación con la atención primaria esta guía va a permitir:

- 1) Concienciar a los profesionales sobre esta enfermedad oral y su importancia como trastorno potencialmente maligno.
- 2) Realizar un diagnóstico precoz de esta patología para poder derivar a los pacientes a la atención especializada.

En relación con la atención especializada esta guía va a permitir:

- 1) Concienciar a los profesionales sobre esta enfermedad oral y su importancia como trastorno potencialmente maligno.
- 2) Realizar un diagnóstico precoz de esta patología valorando los principales aspectos clinicopatológicos relacionados con su pronóstico.
- 3) Aplicar la terapéutica adecuada a cada leucoplasia.
- 4) Implementar un seguimiento adecuado al potencial de malignización de cada caso.

Proceso asistencial de la GPC

Esta guía interviene en diferentes ámbitos del proceso asistencial sobre un paciente con Leucoplasia Oral.

En un principio abordará el proceso diagnóstico de la Leucoplasia Oral, tanto clínico como histopatológico, así como el valor de otras técnicas o pruebas complementarias relacionadas con el diagnóstico de esta enfermedad.

Se analizará la relación de ciertos parámetros clinicopatológicos con la capacidad de transformación maligna de este desorden. Entre los parámetros valorables estarían la edad, el sexo y la existencia de hábitos tóxicos (tabaco y/o alcohol), así como el tamaño, aspecto, localización,

número de lesiones, y el tiempo de evolución de las mismas. Junto a ello se encontraría la presencia o no de displasia epitelial y su grado, así como la alteración en la expresión de diferentes marcadores moleculares.

Finalmente se valoraran las diferentes opciones terapéuticas para este desorden, incluyendo los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos, así como los protocolos de seguimiento.

Para conseguir estos objetivos, se han planteado los siguientes problemas de salud:

1. ¿Qué tipo de lesiones orales se consideran actualmente como una leucoplasia?
2. ¿Los pacientes con leucoplasia oral tienen más riesgo de padecer cáncer oral?
3. ¿Es necesario realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo de leucoplasia oral?
4. ¿Existe actualmente alguna exploración complementaria que mejore el diagnóstico clínico convencional de la leucoplasia oral?
5. ¿Es la citología por raspado un método útil en el diagnóstico de la leucoplasia oral?
6. Influencia de la edad/sexo en la transformación maligna de la leucoplasia oral
7. ¿Es el tiempo de evolución un factor relevante en la transformación maligna de la leucoplasia oral?
8. ¿La localización de la leucoplasia influye en su riesgo de transformación maligna?
9. ¿Las leucoplasias orales no homogéneas (leucoplasia nodular, eritroleucoplasia y verrugosa) presentan una mayor tasa de transformación maligna que las homogéneas?
10. ¿Existe un mayor riesgo de que se desarrolle un cáncer oral en pacientes que tienen múltiples leucoplasias?
11. ¿Es el tamaño de la leucoplasia oral un factor relevante en relación con su transformación maligna?
12. ¿El grado de displasia epitelial de una leucoplasia oral es un factor predictivo de su transformación maligna?
13. ¿Existe actualmente algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de una leucoplasia?
14. ¿La exéresis quirúrgica completa influye sobre el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral?
15. ¿El cese en el consumo de tabaco y/o alcohol es un elemento indispensable en el tratamiento de la leucoplasia oral?
16. ¿Existe algún tratamiento médico para la leucoplasia oral que disminuya el riesgo de transformación maligna?

17. ¿Cuál debe ser el seguimiento clínico de un paciente diagnosticado y tratado de leucoplasia oral?

18. ¿La autoexploración bucal en los pacientes con leucoplasia oral mejora su pronóstico?

Todos ellos se han desarrollado siguiendo la metodología PICO en la que se ha especificado por cada pregunta clínica realizada, cuál es la población a la que afecta, las intervenciones y los resultados (Anexo 1).

7. PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS

P1: ¿QUÉ TIPO DE LESIONES ORALES SE CONSIDERAN ACTUALMENTE COMO UNA LEUCOPLASIA?

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

La definición de una enfermedad es un dato muy importante ya que la sitúa en la patología y sirve para facilitar el intercambio de información valiosa y específica entre los profesionales que van a diagnosticarla y a tratarla. En el caso de la leucoplasia oral, además se suma un dato adicional fundamental que es su consideración como trastorno oral potencialmente maligno.

Desde hace muchos años se ha intentado conseguir una definición para la leucoplasia oral que fuera universalmente aceptada y útil para su diagnóstico, aunque todavía no se ha alcanzado un consenso sobre este aspecto.

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

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

En 1978 la OMS (1) definió a la leucoplasia oral como “Toda placa o mancha blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad”.

Esta definición es el punto de partida de múltiples definiciones sobre este trastorno, en su mayor parte consensuadas entre expertos de diferentes países y que tuvieron en común el dato negativista de considerar como leucoplasia oral a toda aquella placa de la mucosa oral que no podía ser diagnosticada como ninguna otra enfermedad oral definida.

En 1984, en una reunión de expertos realizada en Malmö (2), se modificó esta definición y se propuso como leucoplasia oral a: “placa o mancha blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad y que no se asocia a ningún agente causal excepto el uso de tabaco”. En este caso se continuaba con el problema de la negación y además, se creaba con-

fusión al añadir el dato de la “mancha blanca” y además se negaba la existencia de leucoplasias con otras posibles etiologías y no asociadas al tabaco.

El incluir el dato del “tabaco” con esta rotundidad en esta definición fue reconocido por los propios expertos como algo erróneo ya que solo servía para confundir y no era claramente un dato exclusivista.

En Uppsala en 1994 (3), en una nueva reunión de expertos se alcanzó el acuerdo de que debía denominarse como leucoplasia oral a “aquella lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no podía ser caracterizada como ninguna otra enfermedad definida”. Como se puede apreciar de nuevo imperaba la negación respecto de otros procesos orales que cursan con lesiones blancas. No obstante, por primera vez estos expertos señalaban que algunas de estas lesiones se transformarían en cáncer y que existía un diagnóstico provisional y un diagnóstico definitivo clinicopatológico para esta enfermedad.

En 1997 los expertos de la OMS (4) rectificaron sus anteriores propuestas y sugirieron que debía denominarse como leucoplasia oral a: “aquella lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no podía ser caracterizada como ninguna otra lesión definida”. En esta ocasión solo cambian la denominación de “enfermedad definida” por la de “lesión definida”, aumentando en cierto modo la confusión existente sobre lo que era una lesión precancerosa y una enfermedad precancerosa.

Tras esta última definición no ha habido nuevas propuestas avaladas por la OMS, de tal modo que incluso en su libro azul sobre Tumores de Cabeza y Cuello de 2005 (5), no se define a la leucoplasia oral ni se la diferencia de otros procesos orales que pueden cursar con lesiones blancas como el liquen plano o la queratosis reactiva.

En una reunión realizada en Londres (6), un grupo reducido de expertos llegaron a la conclusión simplificada de agrupar a todos los procesos precancerosos orales bajo la denominación común de “trastornos orales potencialmente malignos”, indicando que el término leucoplasia oral debía usarse para reconocer “placas blancas con riesgo de transformación maligna cuestionable, habiendo excluido otras enfermedades o trastornos conocidos que no presentaban riesgo de cáncer”.

En 2013, el grupo holandés que dirige el profesor van der Waal (7), tras realizar un estudio diagnóstico meticuloso y excluyente de otros procesos orales, en un número importante de leucoplasias, propone como definición para la leucoplasia oral a: “toda aquella lesión o placa predominantemente blanca de comportamiento cuestio-

nable, habiendo excluido clínica e histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible”. De este modo se rompe por primera vez la corriente “negativista” que había presidido la mayoría de las propuestas anteriores y se introduce la necesidad de excluir clínica e histológicamente que se trate de otros procesos orales similares.

Las principales enfermedades orales que pueden presentarse como lesiones blancas orales y que deben ser diferenciadas de la leucoplasia oral son las siguientes (7):

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

Debemos señalar que el término diagnóstico “Leucoplasia oral” es eminentemente clínico o clinicopatológico, por lo que no debe utilizarse en el diagnóstico histopatológico, ya que se trata de una lesión que no tiene una histopatología específica. Ocasionalmente, el estudio microscópico nos va permitir reconocer la presencia de datos de otra enfermedad o lo que es más importante de un carcinoma verrucoso, un carcinoma *in situ* o un carcinoma de células escamosas invasivo, lo que conducirá a reemplazar el diagnóstico clínico de leucoplasia oral (8).

Tampoco deberían utilizarse términos genéricos para realizar la valoración de la leucoplasia oral como: lesiones premalignas, lesiones precancerosas, lesiones blancas orales, queratosis orales, etc. Tampoco debería ser utilizado el de “displasias orales” que aparece en varios estudios (9,10), para justificar clínicamente a estos trastornos, ya que la “displasia epitelial” es un aspecto histopatológico, que puede estar presente en trastornos con muy diversa apariencia clínica y con muy diferente capacidad de transformación maligna. Consideramos que no debe usarse el término “displasia oral” como un descriptor clínico en una lesión oral que la presente histopatológicamente (8).

La valoración de la evidencia utilizada se encuentra descrita en la Tabla P1-1, en el Anexo 3 de esta GPC.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Analizando la bibliografía existente sobre los diferentes intentos para definir a la leucoplasia oral como un proceso específico, la evidencia científica es escasa, y se basa principalmente en la opinión de expertos y revisiones.

No existe por el momento una definición consensuada universal para la leucoplasia oral, por lo que consideramos que siguiendo las últimas propuestas, a día de hoy podemos diagnosticar como leucoplasia oral a: “toda aquella placa predominantemente blanca de la mucosa oral que potencialmente puede malignizarse, tras haber excluido clínica e histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible”. **Nivel de evidencia 4 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Se debe seguir intentando alcanzar una definición consensuada para la leucoplasia oral que pueda ser universalmente aceptada por la comunidad científica.

Los avances en la investigación sobre las causas y los mecanismos etiopatogénicos involucrados en esta enfermedad pueden ser la clave para alcanzar una definición final.

P2: ¿LOS PACIENTES CON LEUCOPLASIA ORAL TIENEN MÁS RIESGO DE PADECER CÁNCER ORAL?

Desde las primeras descripciones clínicas de esta enfermedad, la leucoplasia fue considerada la lesión precancerosa más representativa de la mucosa oral. Actualmente se le reconoce como un “*trastorno potencialmente maligno*”, es decir que es capaz de transformarse en un carcinoma oral de células escamosas. Sobre este aspecto no existe controversia en la literatura científica, tanto antigua como reciente. No obstante, si existe controversia y amplias diferencias en relación con el porcentaje de malignización de esta enfermedad de la mucosa oral y de sus variantes.

En general se considera que el porcentaje de malignización de la leucoplasia es variable dependiendo de varios factores, pero que no supera el 15% si se realiza un diagnóstico clinicopatológico correcto. No obstante, existen algunas formas específicas de leucoplasia oral, como la leucoplasia verrugosa proliferativa, que presentan un porcentaje de malignización superior al 50%.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

El nivel de riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral es controvertido como aparece en el estudio de Scheifele y Reichart (1), que analizaron los límites naturales de la transformación maligna de la leucoplasia, realizando un razonamiento y un cálculo de probabilidades para alcanzar la conclusión de que el porcentaje de malignización anual no excedía del 1%.

Las series clásicas de casos en las que se analiza la transformación maligna de la leucoplasia oral y que fueron publicadas preferentemente en la segunda mitad del siglo 20, muestran unas grandes diferencias en el porcentaje de malignización observado y que va desde tan solo un 0,13% hasta más del 30% (2, 3).

Las diferencias tan importantes entre estos estudios, están relacionadas con varios aspectos o circunstancias que rodean a esta patología y que están presentes en la mayor parte de estos estudios, como son: la variabilidad en el diagnóstico de las lesiones ante la inexistencia de unos criterios diagnósticos universales, tanto clínicos como histopatológicos, el diferente número de casos de cada serie, la existencia de diferentes periodos de seguimiento, las diferentes poblaciones estudiadas y su relación con hábitos cancerígenos particulares, etc. (4).

Sin duda el dato más importante para explicar estas cifras tan dispares, es el relacionado con los diferentes cri-

terios diagnósticos utilizados. En la cavidad oral existen cerca de 100 procesos que se pueden manifestar en un momento dado como una lesión blanca y que pueden ser confundidos con una leucoplasia oral (5).

Además, no debemos olvidar que el carcinoma oral de células escamosas se puede presentar inicialmente como una leucoplasia, total o parcialmente, en un porcentaje importante de casos (19,5%) como demostraron Haya-Fernández y cols. (6).

En el año 2000 Lee y cols. (7) obtuvieron unos rangos de transformación maligna muy elevados, situados entre un 11 y un 36% de las leucoplasias. Pero al analizar los diagnósticos clínicos realizados en este estudio se podía observar que se referían genéricamente a “lesiones orales premalignas”, sin especificar el tipo clínico, a pesar del título del trabajo. Ello nos hace sospechar que algunas o muchas de estas lesiones no correspondían verdaderamente a leucoplasias y que eran lesiones de otro tipo, algunas con menor potencial de transformación e incluso, es probable, que algunas ya correspondían a un carcinoma. También en el año 2000, Shiu y cols. (8) analizan en Taiwan los factores de riesgo involucrados en la transformación maligna en un grupo de 435 pacientes con leucoplasia oral observando 60 transformaciones (13,8%).

En 2002 Kurokawa y cols. (9) estudiaron 199 casos de leucoplasia oral, observando transformación maligna en el 3,5% de los casos. No obstante, en este trabajo las consideraciones clínicas también son bastantes especiales y cuestionables, ya que se diagnostican subtipos clínicos especiales de esta enfermedad, difíciles de etiquetar.

En 2007 Hsue y cols. (10) estudian una serie de 1458 casos clínicos de lesiones orales potencialmente malignas, pero no diferencian los procesos clínicos incluidos y solo realizan diagnósticos histopatológicos, por lo que sus cifras de malignización no pueden ser valoradas en relación con la leucoplasia oral, que como ya se ha indicado, se trata de un diagnóstico clínico e histopatológico.

En un estudio retrospectivo realizado por Liu y cols. en 2010 (11) sobre 218 pacientes con leucoplasia oral encuentran un 17,9% de transformación maligna. Posteriormente en 2012 (12), el mismo grupo en otro estudio realizado sobre 320 pacientes obtienen una cifra similar de malignización (17,8%), lo cual es lógico pensando que son estudios que comparten pacientes del mismo centro. Un problema importante de este segundo estudio es que el diagnóstico que se referencia es histopatológico, lo que limita su valor.

En un estudio de Warnakulasuriya y cols. (13), se analiza la transformación maligna de una amplia serie de trastor-

nos orales potencialmente malignos, en los que incluyen 335 casos con el diagnóstico de queratosis-leucoplasia. En este subgrupo, claramente inespecífico, observan un 6,9% de transformación maligna que fue el porcentaje mayor de todos los subgrupos y casi 3 veces el del conjunto total de trastornos estudiados (2,6%).

En 2014, el grupo holandés de van der Waal (14) publicó un interesante estudio realizado sobre una cohorte de 144 casos diagnosticados de leucoplasia oral, en el que, tras aplicar criterios diagnósticos muy estrictos que excluyeron todas las posibles enfermedades orales semejantes pero que no correspondían a leucoplasia oral, reconoció 16 casos (11%) con transformación maligna.

Es importante señalar que cuando se analizan aisladamente algunas formas clínicas de leucoplasia, como la leucoplasia verrugosa, el porcentaje de transformación maligna crece, hasta alcanzar el 20,8% (15). Este dato nos pone de nuevo en evidencia la importancia de hacer una correcta selección de los casos exponiendo claramente los criterios diagnósticos utilizados, tanto de inclusión como de exclusión.

Warnakulasuriya y Ariyawardana (16) acaban de publicar una revisión sistemática sobre la transformación maligna de la leucoplasia oral, en la que analizan 1032 estudios, de los que finalmente se quedan con 24 (2,3%) que cumplen los criterios de inclusión. El porcentaje medio de transformación maligna obtenido fue del 3,5% y variaba entre el 0,13 y el 34% en los diferentes estudios. Estas cifras tan dispares nos vuelven a demostrar las dificultades que se plantean al analizar estos estudios retrospectivos (16).

En los últimos tiempos se ha demostrado que algunas formas especiales de leucoplasia como la “leucoplasia verrugosa proliferativa”, que es una variante clinicopatológica específica, presentan una mayor capacidad de transformación maligna que varía entre el 60 y el 100% de todos los casos (17). No obstante, en el estudio en el que se analiza la serie más importante publicada de esta entidad, Bagan *y cols.* (18) encuentran un 49,1% de malignización, durante un tiempo medio de seguimiento de 7,5 años.

Los estudios valorados se listan en la Tabla P2-1, en el Anexo 3.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Analizando la bibliografía reciente, no hay dudas sobre el mayor riesgo de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral para desarrollar un carcinoma de células escamosas. No obstante, si existen diferencias importan-

tes sobre la magnitud de este riesgo. Cuando nos referimos a una leucoplasia oral aislada las cifras son muy dispares y van desde casi un 0% hasta cerca del 20%. Por el contrario cuando nos referimos a leucoplasias múltiples el porcentaje puede incluso superar el 50%. La evidencia científica presente en la bibliografía reciente sobre este tema es limitada, y se basa principalmente en estudios retrospectivos de series de casos, revisiones y en la opinión de expertos. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Se debe seguir intentando conocer mejor el verdadero riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral y de sus variantes clínicas, para intentar conseguir una valoración pronóstica personalizada de cada caso.

Los avances en la investigación sobre las causas y los mecanismos etiopatogénicos involucrados en el potencial de malignización de la leucoplasia oral pueden ser la clave para conocer este aspecto en cada paciente.

Es importante realizar estudios prospectivos bien diseñados con criterios diagnósticos bien definidos que nos clarifiquen el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral y de sus variantes.

P3: ¿ES NECESARIO REALIZAR UNA BIOPSIA PARA ALCANZAR UN DIAGNOSTICO DEFINITIVO DE LEUCOPLASIA ORAL?

La leucoplasia es un trastorno oral potencialmente maligno que debe ser diferenciado de otros procesos benignos y malignos que pueden tener una apariencia clínica similar.

La biopsia es un método diagnóstico fundamental en la patología de la mucosa oral.

Existe consenso universal en relación con la necesidad de realizar una biopsia en la leucoplasia oral, ya que el examen histopatológico constituye todavía el estándar de oro en su diagnóstico y en la valoración de la presencia o no de displasia epitelial como dato pronóstico fundamental.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Podemos decir que no existe ninguna duda de que actualmente es necesario realizar una biopsia para poder alcanzar un diagnóstico correcto definitivo de la leucoplasia oral (1-4).

La presencia de “displasia epitelial” en la biopsia es el elemento predictivo más importante en relación con la potencial transformación maligna de la leucoplasia oral (4,5). Solamente la biopsia es capaz de diferenciarla de otros procesos orales blancos benignos como la queratosis alveolar o malignos como el carcinoma de células escamosas (5,6).

Actualmente tanto el pronóstico como el tratamiento de una leucoplasia oral dependen de la existencia o no de displasia epitelial en la biopsia inicial y de su grado (7).

La biopsia y el estudio histopatológico sigue siendo el estándar de oro del diagnóstico con el que se comparan los diferentes exámenes complementarios que se utilizan o se intentan utilizar con el objetivo de mejorar el diagnóstico de los trastornos orales potencialmente malignos y para valorar su capacidad de transformación maligna (4,8,9).

El diagnóstico de una leucoplasia oral es fundamentalmente clínico y se realiza tras exclusión de otras condiciones orales que pueden tener una apariencia similar. En todos los casos se debe realizar un estudio pormenorizado de los aspectos clínicos e histopatológicos para poder alcanzar un diagnóstico clinicopatológico definitivo de leucoplasia oral. De este modo se comprende que

Woo *y cols.*, estudiando 1251 lesiones clínicas blancas orales, consiguen finalmente diagnosticar como leucoplasias solo a 168 (13,4%) (10).

En 2010 Vázquez-Álvarez *y cols.* (11) estudiaron 50 casos de leucoplasia oral y correlacionaron los datos clínicos e histopatológicos. Este estudio vuelve a mostrar la importancia de realizar una biopsia en este trastorno ya que un 11,1% de las lesiones presentaban displasia moderada o severa y un 5,6% eran un carcinoma invasivo.

En 2013 Brouns *y cols.* (12) publican un interesante estudio en el que analizan 275 casos que habían recibido el diagnóstico provisional (clínico) de leucoplasia oral. Tras aplicar unos estrictos criterios diagnósticos clinicopatológicos, los reducen a 176 (64%) con un diagnóstico firme clinicopatológico de leucoplasia oral. Por ello, recomiendan realizar siempre un estudio histopatológico en las leucoplasias orales para obtener un diagnóstico clinicopatológico definitivo.

Posteriormente en 2014 (13), este mismo grupo realizó un estudio sobre los factores relacionados con la transformación maligna en 144 casos de leucoplasia oral y de un modo sorpresivo no observaron diferencias significativas en relación con la presencia o no de displasia epitelial en los casos que sufrieron transformación maligna.

Estos resultados apoyarían los obtenidos por Holmstrup *y cols.* (14), que realizaron un análisis retrospectivo para valorar si la biopsia inicial en una lesión premaligna como la leucoplasia oral, era confiable de cara a su pronóstico. Estudiaron 92 leucoplasias en las que se realizó una biopsia incisional y posteriormente se analizó la totalidad de la lesión tras ser eliminada quirúrgicamente. Tras realizar la comparación de los diagnósticos histopatológicos comprobaron una variación en el 49% de los mismos y además, concluyeron que ni la presencia de displasia ni su grado influían en el riesgo de transformación maligna.

En 2014 Mutalik *y cols.* (15) publican un estudio valorando la adecuación de la biopsia en el diagnóstico de la leucoplasia oral. Realizan una biopsia inicial en 115 casos diagnosticados clínicamente como leucoplasia oral, y obtienen confirmación histológica del diagnóstico en 88 (76,5%), otro diagnóstico diferente no maligno en 19 (16,5%) y un diagnóstico de malignidad en 8 (6,9%). En los casos en los que obtienen un diagnóstico definitivo de leucoplasia, aprecian displasia epitelial en el 51,3%. Con estos resultados, concluyen que en todos los casos se debe realizar una biopsia tras el diagnóstico inicial de leucoplasia oral, ya que la clínica puede ser inespecífica y engañosa en muchos casos, y de ese modo vamos a evitar sorpresas posteriores.

Esta aparente discrepancia sobre el valor pronóstico real de la biopsia incisional tiene diferentes explicaciones. La realización de un infradiagnóstico estaría asociada a errores en el lugar elegido para hacer la biopsia, sobre todo en leucoplasias grandes, a errores en el procesado de muestras pequeñas o artefactuadas o a errores debidos a la toma de biopsias superficiales (16).

Un aspecto importante en relación con la importancia diagnóstica de la biopsia en la leucoplasia oral se refiere a la necesidad de realizar en algunas ocasiones, múltiples biopsias para evitar hacer un infradiagnóstico en esta patología. Esto es especialmente importante en los casos de lesiones grandes, múltiples y no-homogéneas (17,18).

Los estudios valorados se listan en la Tabla P3-1, en el Anexo 3.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Analizando la bibliografía existente en relación con la biopsia como método para alcanzar un diagnóstico final en la leucoplasia oral, existe unanimidad en la comunidad científica y evidencia científica que apoyan la necesidad e importancia de realizarla en todos los casos, tanto para alcanzar un diagnóstico definitivo como para poder predecir el pronóstico. El análisis histopatológico de una biopsia de la leucoplasia oral sigue siendo el *estándar de oro* para su diagnóstico final y su valoración pronóstica. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Se debe seguir investigando para tratar de conocer los mecanismos involucrados en la génesis y la malignización de la leucoplasia oral, ya que nos puede permitir descubrir e implementar metodologías diagnósticas y pronósticas incruentas que puedan sustituir a la biopsia o mejorar sus resultados.

P4: ¿EXISTE ACTUALMENTE ALGUNA EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA QUE MEJORE EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO CONVENCIONAL DE LA LEUCOPLASIA ORAL?

La exploración clínica de la mucosa oral por parte del profesional entrenado es el método más rápido y accesible para la detección de lesiones en la misma, y forma la primera línea de decisión acerca de la presencia de malignidad en la misma (y de ahí aplicar distintas acciones terapéuticas). Por ello, es de gran importancia que todos los profesionales tengan un correcto entrenamiento y formación acerca de la patología de la mucosa y de su correcta identificación (al menos hasta los límites que la mera exploración visual permite) (1,2).

Más allá de esta idea inicial, se han desarrollado distintas herramientas diagnósticas que pueden mejorar la capacidad y agudeza diagnóstica del clínico de forma inmediata y durante la visita del paciente, tratando de encontrar o diferenciar las áreas displásicas o más sospechosas. La presente pregunta trata de revisar e indicar, de entre estos métodos, cuáles son los más fiables y adecuados para su incorporación, si procediera, al protocolo clínico habitual.

Como hemos adelantado, las principales características de los métodos diagnósticos aquí revisados son las siguientes:

- Pueden ser realizados completamente durante la visita de exploración del paciente sin un entrenamiento o conocimiento más especializado que el propio del área de conocimiento en que nos encontramos (por ejemplo, la citología por raspado u otras ayudas diagnósticas que implican evaluación histológica de las lesiones no se engloban, pues, con independencia de que se puedan realizar de forma más o menos rápida o en el mismo lugar físico, precisaría de una formación en histopatología que no suele estar a disposición del profesional de la odontoestomatología).
- Debe ser una prueba específicamente desarrollada, al menos, para la mejora en la detección de lesiones potencialmente malignas de la mucosa oral.
- Debe mejorar los índices diagnósticos alcanzados con la mera exploración clínica visual.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para evaluar la capacidad diagnóstica de una prueba se utilizan distintos parámetros (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad (ratio likelihood) positivo y

negativo). La forma de cálculo y el significado de estos indicadores, fundamentales en la evaluación de cualquier prueba diagnóstica se explican en la bibliografía seleccionada (3).

Teniendo en cuenta estos aspectos iniciales y la revisión bibliográfica realizada se han detectado varios métodos que cumplen estas características:

- Métodos basados en la tinción vital (de la mucosa oral displásica).
- Métodos basados en la reflectancia (de la mucosa oral displásica).
- Métodos basados en la fluorescencia (autofluorescencia) (de la mucosa oral displásica).

Métodos tintoriales: Tinción vital de la mucosa oral displásica

El colorante azul de toluidina se adhiere principalmente a los ácidos nucleicos y por ello a los tejidos que presentan acumulación nuclear y anormalidades. Se ha utilizado durante años para detectar las anormalidades en la mucosa del cérvix uterino y en la mucosa oral (4,5). Si bien en EE.UU. no se ha autorizado como un método válido para screening del cáncer oral, en otros lugares del mundo sí se ha incorporado como tal (4,6).

Con mucha diferencia es la técnica de ayuda diagnóstica más estudiada en relación a la detección de malignidad en lesiones de la mucosa oral. En la Tabla P4-1 (Anexo 3) (5-37) se observan varios de estos estudios, el primero de los cuales data de 1967. En total, se han identificado 20 estudios sobre la utilidad de esta técnica diagnóstica.

Los resultados en un estudio sobre leucoplasias, comparándolo con el diagnóstico clínico convencional, fueron: 96,3 % de Sensibilidad, 60,08% de Especificidad, 33,12 % de Valor Predictivo Positivo, 98,75 % de Valor Predictivo Negativo. La conclusión es que se deberían buscar métodos complementarios que mejorasen estos resultados (38).

Como punto de corte, para evaluar los 20 artículos cuyos datos aparecen reflejados en la Tabla P4-1, en el Anexo 3, vamos a colocar como límites un 70% de Sensibilidad y un 70% de Especificidad.

De los 20 estudios identificados, 12 presentaron unos resultados “bajos”, es decir, sensibilidad, especificidad o ambas, por debajo del 70%; y 8 estudios, por el contrario, con ambas variables por encima de dicho valor.

Si nos centramos en los artículos publicados a partir del año 2000, que son 10, tan sólo uno presentó niveles de sensibilidad y especificidad superiores al 70%.

Sin embargo, en los artículos publicados antes del 2000 (entre 1967 y 1999), 7 estudios obtuvieron valores altos, mientras que 3 obtuvieron valores por debajo del 70%.

Por supuesto, en este periodo se han producido cambios en esta técnica, como la introducción de tintes de toluidina de mejor calidad en su fabricación (*pharmaceutical grade*), que parecen no haber mejorado los resultados diagnósticos, sino todo lo contrario. También es necesario la opinión de algunos investigadores en este tema, indicando que, en las tinciones con azul de toluidina, sólo serían verdaderos positivos los que ellos denominan que se tiñen como blue dark o azul oscuro.

Esto es importante ya que la técnica se emplea sobre todo para el reconocimiento de la presencia de displasia epitelial en los trastornos orales potencialmente malignos. En muchos de los estudios el problema es diagnóstico en inicio y después en la interpretación de los resultados.

Bajo esta premisa se entiende de la postura de la administración estadounidense en no autorizar el azul de toluidina como medio de screening para el cáncer o la displasia oral. Parece lógico, a partir de los datos revisados, coincidir con esta impresión.

Métodos basados en la reflectancia del tejido (de la mucosa oral displásica).

Dentro de los sistemas basados en la detección de algún tipo especial de luz tenemos aquéllos que se basan en la reflectancia de los tejidos investigados. Principalmente encontramos dos métodos que han sido comercializados: Vizilite (o Vizilite Plus, cuando este sistema es aplicado junto a la tinción de azul de toluidina) y MicroLux DL. Ambos sistemas intentan detectar anormalidades de la mucosa oral. En ambos sistemas el paciente debe realizar primero un enjuague con una solución al 1% de ácido acético, para posteriormente ser observada, la mucosa, bajo una luz azul-blanca. El enjuague con ácido acético busca eliminar detritus que se pudieran encontrar sobre la mucosa y rompe las barreras de glicoproteínas que pudieran haber en la superficie del epitelio, permitiendo la penetración de la luz. Una diferencia entre ambos sistemas es que, mientras el sistema ViziLite utiliza una fuente de luz no reutilizable y desechable, el sistema MicroLux utiliza un aparato con baterías recargables y por tanto, reutilizable (24).

Se han identificado un total de 7 estudios con el sistema ViziLite, 1 con el sistema MicroLux DL y 3 con el sistema ViziLite Plus. El más antiguo de ellos data de 2005, por lo tanto toda esta evidencia no tiene más de diez años de antigüedad. Si aplicamos los mismos criterios que en el apartado anterior, observamos que sólo el estu-

dio de Vashist [2014] (25) presenta una especificidad y una sensibilidad mayor del 70%. El resto de los estudios presentan sensibilidades elevadas, pero especificidades muy bajas. El único estudio sobre MicroLux DL presenta unos resultados aceptables (aunque sólo estamos evaluando un estudio, en un área donde vemos que la variabilidad de resultados es muy importante).

En relación al sistema ViziLite Plus, los estudios presentan buenos resultados de sensibilidad, pero bajos de especificidad. No obstante, es mejor que la obtenida en los estudios realizados con el sistema ViziLite.

Métodos basados en la fluorescencia de los tejidos (autofluorescencia) de la mucosa oral displásica.

Desde hace varios años se conoce que los tejidos presentan la propiedad de emitir fluorescencia (autofluorescencia), cuya pérdida podría ser evaluada para detectar lesiones de la mucosa oral, incluyendo la presencia de displasia epitelial y carcinoma.

La exploración basada en la autofluorescencia consiste en la exposición del tejido a un tipo específico de luz (con un rango de longitud de onda determinado). Dicha exposición da lugar a la emisión de luz (autofluorescencia) de los fluoróforos celulares tras su excitación. La presencia de alteraciones celulares cambiaría la concentración de los fluoróforos celulares, lo cual afectará a la absorción y dispersión de la luz en el tejido, que produciría cambios en el color que pueden ser observados (4,35)

En relación a este método diagnóstico, se han identificado 10 estudios, de los cuales 7 se realizaron con el sistema comercial VelScope. Aplicando los criterios selectivos de apartados anteriores, los resultados fueron muy buenos en 4 artículos, mientras que en 3 de ellos alguna de las variables, generalmente la especificidad, fue menor del 70%. Con todo, a raíz de la evidencia más reciente, parece ser el sistema con mejores resultados en el diagnóstico clínico de la presencia de malignidad o displasia epitelial en lesiones de la mucosa oral.

En este mismo grupo de técnicas existen 2 estudios de 2010 y 2013 en los que con una luz de longitud de onda distinta a la del VelScope (VelScope : 400 -460 nm) obtienen unos resultados aceptables (37,38). Con un rango de luz de 470 – 610 nm, Moro y cols (37) encuentra una sensibilidad de 100% y una especificidad del 95%. Yang y cols (36), con una luz de rango 415 – 570 nm, también encuentran una sensibilidad y especificidad altas (39).

Aunque existe evidencia limitada, parece que la investigación sobre métodos diagnósticos de autofluorescencia con longitudes de luz distintas a las utilizadas en VelScope, está produciendo mejores resultados.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

De entre los sistemas de ayuda clínica al diagnóstico de la presencia de malignidad en lesiones de la mucosa oral como la leucoplasia, los mejores resultados parecen obtenerse con el sistema de fluorescencia.

Otros métodos con diferentes rangos de longitud de onda aplicados a la autofluorescencia de los tejidos presentan mejores resultados, aunque todavía es escasa la evidencia publicada que nos indica que debemos estar atentos a esta línea de investigación.

El resto de metodologías analizadas no reúne, a la luz de la evidencia científica recabada, suficiente fortaleza como para ser recomendadas como medios auxiliares capaces de sustituir el diagnóstico clínico de la leucoplasia oral.

En los tres tipos de exploraciones diagnósticas analizadas es fundamental la experiencia clínica del examinador así como el tipo clínico de las lesiones examinadas. Las variaciones en los resultados obtenidos se explican preferentemente con base en estas circunstancias. Por ello y por el momento su aplicación como metodología diagnóstica en la leucoplasia oral es muy cuestionable.

Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque la evidencia científica es todavía limitada, parece que la investigación sobre distintas metodologías lumínicas como la autofluorescencia, puede producir buenos resultados diagnósticos en esta patología. Son necesarios nuevos estudios aleatorizados bien diseñados clínica e histopatológicamente que nos aporten evidencia sobre su verdadera utilidad diagnóstica de la presencia de malignidad.

P5: ¿ES LA CITOLOGÍA POR RASPADO UN MÉTODO ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCOPLASIA ORAL?

La citología oral por raspado fue utilizada por muchos años, pero perdió vigencia en la década de los 60 y 70 después de que algunos estudios mostraran una alta tasa de falsos negativos (de hasta el 31%) (1-3).

Estos falsos negativos pueden tener gran influencia en el posterior devenir clínico del paciente (4). A partir de la mitad de los años 70, la mayor parte de los clínicos abandonaron su uso en favor de la biopsia para analizar las lesiones orales sospechosas (5). De tal modo que en la actualidad no es considerada como una prueba diagnóstica definitiva de malignidad en la patología oral.

En los últimos años han aparecido nuevas técnicas para la toma de muestras y para su valoración, lo que ha reavivado el interés por la citología oral.

Para evaluar el interés diagnóstico de esta metodología se han seleccionado estudios que comparan distintas técnicas basadas en la citología oral con la biopsia (considerada el estándar de oro). Por otro lado, sólo se han incluido estudios que consideraran lesiones leucoplásicas o lesiones premalignas o sospechosas de ser un carcinoma oral. Y finalmente, todos los estudios considerados debían aportar los datos necesarios para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, el cociente de probabilidad (ratio likelihood) positivo y negativo.

La forma de cálculo y el significado de estos indicadores, fundamentales en la evaluación de cualquier prueba diagnóstica se explican en la bibliografía seleccionada (6).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

En la revisión (Tabla P5-1, Anexo 3) se han incluido 13 estudios que evalúan la eficacia del diagnóstico basado en diferentes sistemas de citología oral por raspado. Se han incluido dos estudios (uno simple y otro asociado a azul de toluidina) que utilizan la citología convencional (7,8). Se han incluido 5 artículos que estudian la citología oral asistida por ordenador (9-13). El estudio del ADN (14,15) y de la inmunocitoquímica (16,17) realizados sobre células exfoliadas también están representados en nuestra selección de estudios. Finalmente, se ha incluido un estudio que evalúa el desbalance alélico entre cromosomas y la citología en medio líquido (18,19). Se han identificado también otras formas de citología oral, pero los autores no han aportado todos los datos necesarios para evaluarlas de forma completa (20,21).

Citología convencional

La citología oral convencional presenta, según los estudios consultados, una sensibilidad entre el 76,8 y el 77,9%, y una especificidad entre el 93,3 y el 70,3%. La adición de la tinción con azul de toluidina a la técnica en relación con la decisión de dónde tomar la muestra parece que no mejoró los resultados (7,8).

Citología asistida por ordenador

En la citología oral tradicional, la toma de muestras se puede hacer de distintas formas: con un cepillo específico (*cytobrush*) realizando rotación, con una cureta dermatológica, o con un cepillo específico para realizar rotación transversa (5).

Uno de los aspectos más importantes en la citología oral es la toma de la muestra celular, de forma que se ha sugerido que se debe observar un ligero sangrado en la zona tras realizar el cepillado. De esta forma estaremos seguros de haber alcanzado las capas más profundas del epitelio mucoso, que son las más importantes de cara al análisis.

La citología oral por raspado rotacional asistida por ordenador se introdujo en 1999 como una alternativa a la citología oral convencional (9). Esta técnica difiere de la convencional en dos aspectos fundamentales: primero, el cepillo es específico para realizar una rotación especialmente intensa y alcanzar las capas profundas del epitelio. El segundo es que la muestra debe ser enviada a la empresa que realiza un análisis computarizado de las anomalías citológicas presentes, una vez ha asegurado que la muestra es válida. Posteriormente se califica a la muestra oral citológica en cuatro categorías distintas en relación con la presencia de datos de malignidad: inadecuada, negativa, atípica, positiva.

En los 5 estudios que hemos evaluado, este tipo de metodología citológica presenta una sensibilidad entre el 71,4 y el 100%, y una especificidad entre el 32 y el 94,3%. Debido a la gran desviación de las cifras y a la atípica muestra estudiada, no consideramos evaluable el estudio de Boopathi (13). De los otros 4 estudios, 3 presentan una alta sensibilidad (por encima del 90%) y 2 presentan una alta especificidad (por encima del 90%).

Citología y estudio del ADN

En relación a este tipo de análisis sobre las regiones alteradas de ADN en el interior de las células extraídas (también denominado agNOR), se han localizado 2 estudios (14,15). La sensibilidad es muy alta en ambos estudios, superior al 97%, al igual que la especificidad, también

mayor del 97%. El principal punto débil de esta técnica es que se produce con ella el porcentaje de muestras con material inadecuado más alto, hasta del 15% (21).

Citología e inmunocitoquímica

Los dos estudios identificados con esta técnica están firmados por el mismo grupo de autores (16,17) La inmunocitoquímica con anticuerpos anti Tenascina-C arrojó una sensibilidad del 93 al 95 % y una especificidad del 99 al 100 %, valores muy altos, que hacen de esta técnica una línea a seguir con gran interés.

Citología en medio líquido y desbalance alélico cromosómico

De estos dos tipos de metodologías se han identificados dos estudios, uno de cada una de ellas (18,19).

La citología en medio líquido disminuye el solapamiento celular que podría dificultar un correcto diagnóstico. Esta técnica presenta una sensibilidad del 69 % y una especificidad del 100%. Si bien la especificidad es alta, la sensibilidad es similar a la de la citología oral convencional.

En relación a la segunda técnica, los autores analizan diferencias alélicas en los cromosomas como indicación de la alteración celular en las muestras citológicas. Esta metodología muestra una sensibilidad del 55% y una especificidad del 68,7%, que son bajas.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

A raíz de la bibliografía consultada la citología oral moderna, realizada con tomas transepiteliales y las metodologías de diagnóstico citológico avanzado podrían ser una ayuda diagnóstica en las leucoplasias orales. La evidencia existente sobre citología oral, señala que esta metodología y sus diferentes variantes podrían ser incorporadas al protocolo diagnóstico de la leucoplasia oral. **Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En relación a las líneas futuras, sería interesante realizar más estudios de calidad en relación con la fiabilidad diagnóstica de las técnicas modernas de citología en los trastornos orales potencialmente malignos como la leucoplasia oral, así como sobre aspectos inmunocitoquímicos, genéticos, etc. o de otros tipos. En el momen-

to actual, la citología oral convencional sigue teniendo preferentemente problemas de falsos negativos, por lo que solo puede ser una técnica diagnóstica auxiliar que no reemplaza a la biopsia (22). El futuro de la citología oral en el diagnóstico de esta patología se sitúa en los análisis moleculares.

P6: ¿SON LA EDAD Y/O EL SEXO FACTORES RELEVANTES EN LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL?

La aparición de la transformación maligna en la leucoplasia oral es un problema importante que debe ser abordado desde distintos enfoques complementarios. Ya se ha acreditado que es un trastorno oral potencialmente maligno, es decir, la mucosa en la que asienta una leucoplasia oral (1), presenta una mayor probabilidad de desarrollar un carcinoma oral (2), que aquélla mucosa que en la que no asienta. Por dicha razón, es importante prevenir (en la medida de lo posible) y diagnosticar de la forma más precoz posible, su posible transformación maligna.

Por este motivo es importante conocer que aspectos pueden relacionarse con esta malignización, pues permitirán al clínico estar más alerta en determinados casos e incluso implementar, llegado el caso, protocolos distintos de seguimiento.

En esta pregunta nos centramos en dos características clínicas de primer orden, como son la edad y el sexo del paciente afecto de una leucoplasia oral, y su posible relación con un mayor riesgo de transformación maligna.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Tras evaluar la bibliografía seleccionada, podemos señalar que existen multitud de estudios sobre este ámbito, con distintos niveles de calidad (Tabla P6-1, Anexo 3). Para responder a esta pregunta PICO hemos seleccionado aquéllos que mostraban una mayor calidad (3-11).

Se observa que en muchos casos, los estudios no abordan sólo el análisis de esta cuestión en la leucoplasia, sino en todas las lesiones premalignas de la mucosa oral, o bien en todas las lesiones con displasia confirmada histológicamente. 9-11 Estos estudios, aún bien diseñados, no pueden aplicarse a esta pregunta, pues aunque la leucoplasia oral esté representada siempre, las conclusiones obtenidas van a estar influenciadas por el resto de patologías incluidas. 9-11 No obstante, los estudios bien diseñados y detectados de este tipo también serán evaluados de forma periférica en esta síntesis de la evidencia. Todos los datos útiles para esta evaluación se observan en la tabla anexa (Tabla P6-1, Anexo 3).

Estudios que abordan exclusivamente leucoplasias

Incluimos en este apartado los estudios de Schepman y cols., Liu y cols., Lind y Hogewind y cols (3-6), realizados sobre 166, 218, 177 y 46 casos, respectivamen-

te. Con respecto al sexo, en la mayoría de los estudios (3/4) se concluye que existe un mayor riesgo en relación al sexo femenino; y en el cuarto estudio, la diferencia se queda cerca de la significación estadística ($p=0,08$). Al unir los datos de los cuatro estudios, las cifras resultantes son: Hombres 27/338 (7,98%) vs Mujeres 49/287 (17,07%). Con estos resultados podemos concluir que parece claro que la malignización de la leucoplasia oral es más frecuente en las mujeres (3-6).

En relación a la edad, 2 de los estudios (3,6) encuentran relación de un mayor riesgo de malignización en pacientes mayores de 60 años, mientras que un tercero (5) no la encuentra y un cuarto (4) alcanza una significación del 0,08. Los datos en esta variable se dan de dos maneras distintas. En dos de los estudios (uno positivo y otro negativo a la hipótesis) se indica la media de edad de los grupos de pacientes que han sufrido o no malignización (67,1 vs 55,8 ($p<0,001$) y 57,7 vs 67,9 ($p>0,05$), respectivamente) (3,5). La suma ponderada de las medias sería de 56,8 años para el grupo sin malignización y de 67,4 años para el grupo malignizado. En los otros dos estudios (uno negativo y otro positivo a la hipótesis) (4,6), se indican los datos como porcentaje de malignización en pacientes mayores o menores de 60 años (>60 27/155 vs <60 12/63 ($p=0,086$); >60 3/37 vs <60 0/47 ($p<0,05$), respectivamente). La suma de ambos estudios daría los siguientes resultados: pacientes mayores de 60 años (15% de malignización) y pacientes menores de 60 años (13,3% de malignización).

Por ello, en relación a la edad e independientemente de la medida utilizada, podemos observar que aunque los resultados estadísticos sean distintos, todos los estudios apuntan en la misma dirección. Con menos seguridad que en relación al sexo, podemos concluir que, con los datos actuales, existe un mayor riesgo de malignización en los pacientes con leucoplasia oral mayores de 60 años.

Estudios que analizan exclusivamente leucoplasia con displasia confirmada histológicamente

En este apartado sólo hemos seleccionado un artículo (7), que encuentra una relación estadísticamente significativa a favor de una mayor malignización en pacientes mayores de 60 años (16/35 vs 6/35; $p=0,05$). En relación al sexo, no encuentran una predilección clara en relación con el sexo femenino.

Con todo ello podemos concluir, que ser mayor de 60 años y/o mujer está relacionado con una mayor predisposición de malignización de las leucoplasias orales, tanto de forma general como en aquéllas que presentan displasia epitelial confirmada histológicamente.

Estudios que abordan exclusivamente la leucoplasia verrugosa proliferativa

En este apartado sólo hemos seleccionado un artículo, sobre 53 pacientes (8). El límite de edad se marcó en 65 años, en vez de 60, y el estudio detectó que la malignización era más frecuente en el grupo de más edad (8/23 vs 3/30; $p=0,041$). En relación al sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativa, si bien los datos, al igual que en el apartado anterior, indican que existe un mayor riesgo de malignización en las pacientes femeninas (Hombre, 5/33 (15,1%) vs Mujer, 6/20 (30%); $p=0,296$) (8,12).

Por tanto, podríamos concluir, con ciertas reservas en relación con el tamaño muestral de los estudios, que el riesgo de malignización de las leucoplasias orales en relación a la edad (preferencia por los pacientes mayores de 60 años) y el sexo (femenino), es similar en las leucoplasias convencionales, en las leucoplasias verrugosas proliferativas y en las leucoplasias displásicas.

Estudios que abordan lesiones premalignas de la mucosa oral con displasia

Cuando se estudian este tipo genérico de lesiones, entre las que se incluye las leucoplasias que presentan displasia, los 3 estudios seleccionados fallan al intentar establecer una relación entre presentar edad avanzada y un determinado sexo, y la malignización de estas lesiones (9-11). Posiblemente los datos de otras patologías premalignas orales incluidas (liquen plano, eritroplasia, etc.), puedan modificar el comportamiento de estas variables, en relación a los estudios que se centran sólo en leucoplasias. Es importante, a la hora de evaluar la evidencia disponible, identificar muy bien el grupo estudiado y los diagnósticos clínicos, para evitar obtener conclusiones inadecuadas en grupos que aunque tienen la característica común de ser trastornos orales potencialmente malignos, son muy diferentes.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Podemos concluir que en relación a la leucoplasia oral, existe un mayor riesgo de malignización en el grupo de pacientes mujeres, así como en el grupo de pacientes mayores de 60 años (3-7). **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

Dicho comportamiento es similar en las leucoplasias verrugosas proliferativas, y en las leucoplasias con displasia confirmada histológicamente, aunque la evidencia es menor (8).

Es importante resaltar que estos resultados no se producen cuando se estudian otras lesiones premalignas de la mucosa oral que presentan displasia (9-11). **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En relación a las líneas futuras, podría ser interesante, además de aumentar el número de estudios en relación a esta pregunta PICO, plantear un metanálisis sobre los estudios de calidad identificados, con el objeto de alcanzar conclusiones más potentes en todos los tipos de leucoplasias orales.

P7: ¿ES EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN UN FACTOR RELEVANTE EN LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL?

Los porcentajes de transformación maligna de la leucoplasia oral (LO) varían ampliamente debido en parte a factores demográficos, culturales y sociales.

Se calcula que el porcentaje de transformación maligna anual global de la LO es de un 1,36% y que esta cifra podría estar infraestimada por no reportarse todos los casos de carcinoma oral de células escamosas (COCE) a partir de una leucoplasia oral, sobre todo en los países en desarrollo.

Puesto que la gran mayoría de las leucoplasias son asintomáticas, es muy difícil saber cual es el tiempo de latencia de la lesión hasta convertirse en un carcinoma. Parte de la literatura revela que los picos de prevalencia de la leucoplasia se registran en rangos de edad 10 años inferiores a los picos de prevalencia del COCE relacionado con una leucoplasia.

Los porcentajes de transformación maligna de la leucoplasia oral crecen a medida que aumenta el tiempo de evolución, pero las cifras varían enormemente de unos estudios a otros.

En una reciente revisión sistemática (1) se señala que en aquellos estudios que relatan el tiempo hasta la transformación maligna de la leucoplasia oral, muchas de estas malignizaciones ocurrieron durante los primeros 5 años del seguimiento.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Para responder a esta pregunta hemos seleccionado los artículos que cuentan con un mayor nivel de evidencia científica y que corresponden a 11 series de casos y un metanálisis (Tabla P7-1 y Tabla P7-2, Anexo 3).

De los 11 artículos analizados sobre series de casos, solo cinco (2-6) aportan datos de seguimiento mayor o igual a 10 años.

Los datos que suelen describirse sobre la evolución de las leucoplasias son generalmente el tiempo medio de seguimiento y el porcentaje global de malignización y en menor medida, el tiempo medio de transformación maligna y el porcentaje anual de malignización. Hay trabajos que señalan variaciones en el porcentaje anual de transformación maligna al aumentar el número de años de evolución.

Algunos autores (7,8) señalan el tiempo medio de transformación maligna desde una leucoplasia con displasia a COCE y otros (4-6,9-12) el tiempo medio de transformación de una leucoplasia, sin especificar con o sin displasia, en un COCE. Hay trabajos (2-3) que comparan las dos circunstancias.

Como dato curioso debemos referir que ninguno de los estudios señala el tiempo medio de progresión de una leucoplasia sin displasia epitelial a una leucoplasia con displasia.

De los dos estudios que analizan leucoplasias orales con displasia, el de Ho y cols. (7), señala porcentajes de malignización de un 12% a los 2 años y de un 22% a los 5 años, con un tiempo medio de transformación maligna de 4 años. El trabajo de Arduino y cols. (8) señala un 7,2% de transformación maligna y destaca que un 66,6% de las malignizaciones se produjeron en los 2 primeros años de seguimiento, siendo la media de transformación maligna de 2,5 años. La media de seguimiento de este estudio fue de 4 años y medio.

Warnakulasuriya y cols. (2) señalan que las malignizaciones de la leucoplasia oral ocurren en los últimos periodos del seguimiento, con porcentajes de transformación maligna anual del 0,3% para las leucoplasias sin displasia y del 5,6% para las leucoplasias con displasia. Hsue y cols. (3) obtienen un porcentaje de malignización más alto (4,8%) y más temprano (2 años) para las lesiones con displasia epitelial respecto a las lesiones sin displasia (3,5% y 3 años y medio).

Brouns y cols. (9) aprecian un mayor porcentaje de malignidad en relación con un mayor tiempo de evolución, con un 2,6 % de transformación maligna anual y una media de seguimiento de 4,3 años. El tiempo medio para la transformación de una leucoplasia a carcinoma fue en este trabajo de 4,7 años con un mínimo de 20 meses y un máximo de 94.

Holmstrup y cols. (10) obtienen un tiempo medio de transformación maligna de 6,8 años en las lesiones que fueron sometidas a cirugía y de 5,5 años para las que no. Las lesiones que fueron sometidas a cirugía eran leucoplasias con displasia en localizaciones consideradas de alto riesgo, mientras que las lesiones que no fueron tratadas quirúrgicamente eran leucoplasias sin displasia localizadas en regiones consideradas de bajo riesgo.

En el estudio de Napier y cols. (4) el tiempo medio de transformación maligna fue de 5,9 años, destacando que 10 de los 17 casos con malignización se dieron en pacientes con más de 10 años de seguimiento. Estos autores señalan que existe una mayor tendencia a la maligni-

zación de la leucoplasia a mayor tiempo de seguimiento ($p=0,058$).

También Schepman *y cols.* (11) reportan un mayor porcentaje de transformación maligna a mayor tiempo de seguimiento. El tiempo medio de malignización que resultó en su trabajo fue de 32 meses, con un mínimo de 6 y un máximo de 201 meses.

En el subtipo clínico de leucoplasia verrugosa, Liu *y cols.* (6), señalan un tiempo medio de malignización de 2,62 años destacando que 9 de los 11 pacientes que sufrieron transformación maligna lo hicieron durante los 3 primeros años.

La leucoplasias verrugosas proliferativas analizadas en el estudio de Silverman *y cols.* (5) mostraron un tiempo medio de transformación maligna de 7,7 años.

El metanálisis realizado por Mehana *y cols.* (13), sobre lesiones precancerosas orales con displasia (sin ceñirse exclusivamente a las leucoplasias) aprecia una gran variabilidad entre los distintos estudios en la valoración del riesgo y el intervalo de progresión hacia COCE, con un tiempo medio de transformación maligna de 4,3 años y un porcentaje medio de malignización del 12,1%. Estos autores concluyen que el porcentaje de malignización se ve muy poco afectado por el tiempo de seguimiento ($p=0,26$), y destacan la falta de homogeneidad a la hora de publicar los datos sobre seguimiento. Solo 7 de los 14 artículos incluidos en el metanálisis reportaron datos sobre el tiempo de transformación maligna.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Los resultados no permiten afirmar que las leucoplasias de evolución superior a 10 años cuenten con un riesgo mayor de malignización que las leucoplasias con un tiempo de evolución más corto. La mayoría de trabajos analizados cuentan con un nivel de evidencia 3 con grado de recomendación, por tanto, **D. Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

A pesar de que los datos derivados de los artículos analizados sugieren mayores porcentajes de transformación maligna a mayor tiempo de evolución, la ausencia de datos estadísticos significativos (transformación maligna anual a lo largo del seguimiento) y la heterogeneidad a la hora de publicarlos, no permiten avalar este dato.

Las leucoplasias con displasia epitelial (7,8), las leucoplasias múltiples (13) y las verrugosas (5,6) parecen contar con un tiempo medio de malignización más corto que el resto de las leucoplasias. Las malignizaciones en

estos casos parecen tener lugar dentro de los cinco primeros años de evolución desde que son diagnosticadas. No obstante, no contamos con datos estadísticos suficientes como para avalar estas afirmaciones.

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Uno de los mayores problemas a la hora de valorar los porcentajes de transformación maligna en los estudios publicados es que los porcentajes de transformación se estiman dividiendo el número de pacientes con transformación maligna entre el número total de pacientes en seguimiento sin tener en cuenta el tiempo transcurrido hasta la aparición del carcinoma.

Sería necesario para las próximas investigaciones, que se unificasen los criterios diagnósticos y clínicos con los datos que deban ser reportados sobre el seguimiento, determinando bien cuál o cuáles son las variables que más información aportan e incluyendo el dato de la transformación maligna anual a lo largo del seguimiento.

P8: ¿LA LOCALIZACIÓN DE LA LEUCOPLASIA INFLUYE EN SU RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA?

Se cree que la localización precisa de una leucoplasia dentro de la boca puede constituir un factor de riesgo para su transformación maligna (1).

Clásicamente se han considerado localizaciones de alto riesgo de transformación maligna a la lengua (borde lateral y cara ventral) y al suelo de la boca, mientras otras localizaciones aparecen como de bajo riesgo como el dorso lingual, la mucosa bucal, el paladar duro, la encía, etc. (1,2).

A pesar de ello, existe discrepancia en la literatura sobre si la localización debe ser considerada un factor determinante a la hora de valorar el riesgo de transformación maligna de una leucoplasia (2).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

De los 21 artículos seleccionados para dar respuesta a esta pregunta hemos analizado los 14 trabajos que muestran un mayor nivel de evidencia científica (Tabla P8-1 y Tabla P8-2, Anexo 3).

De los 14 trabajos seleccionados, 13 (3-15) corresponden a series de casos y el último a una revisión sistemática (16).

A la hora de describir la localización de las lesiones que han sufrido transformación maligna, 3 publicaciones (6,7,14) agrupan las localizaciones en aquellas de alto y bajo riesgo, 6 (3-5,8,12,15) describen la localización exacta de las leucoplasias malignizadas y 2 (9,10) junto a las localizaciones precisas, las agrupan en alto y bajo riesgo. En el trabajo publicado por Saito *y cols.* (11) se clasifica a los pacientes con lesiones únicas localizadas y pacientes con lesiones extensas múltiples.

De los trabajos analizados, en 5 (3,4,8,11,13) se halló una relación estadísticamente significativa entre la localización y la transformación maligna, 1 solo la encontró en las lesiones homogéneas (9) y otros 7 (5-7,10,12,14,15) no obtuvieron una relación estadísticamente significativa entre la localización de la leucoplasia y la transformación maligna.

En el trabajo sobre lesiones precancerosas orales con displasia epitelial de Ho *y cols.* (3), la localización que significativamente ($p=0,02$) mostró relación con la transformación maligna fue el borde lateral de lengua, con un porcentaje de malignización a los 2 y 5 años del 29%

y 53%, respectivamente. No obstante, el suelo de boca, habiendo sido la localización con mayor prevalencia en este trabajo, solo mostró un porcentaje de malignización a los 2 y 5 años del 3% y del 8%, respectivamente.

Warnakulasuriya *y cols.* (4) describen el mayor porcentaje de transformación maligna para los trastornos orales potencialmente malignos localizados en el suelo de boca, con un porcentaje de malignización del 11,3% y un riesgo de transformación maligna 7,7 veces mayor que los localizados en la mucosa yugal ($p<0,05$).

Saito *y cols.* (11) refieren que la transformación maligna de la leucoplasia muestra predilección por la encía y la lengua en los pacientes con leucoplasias localizadas. En los pacientes con leucoplasias extensas múltiples las localizaciones que mostraron mayor transformación maligna fueron la encía y la mucosa yugal.

Liu *y cols.* (13), describen 53 casos de leucoplasia verrugosa, señalando que aunque el lugar más afectado por las leucoplasias fue la lengua (41,5%) seguida de la mucosa yugal (24,5%), el lugar de transformación maligna más frecuente fue la encía (36,4%) seguido de la lengua (18,2%), estando estas dos localizaciones significativamente relacionadas con la transformación maligna ($p=0,029$). El análisis de regresión múltiple reveló que las lesiones en la encía mostraban un riesgo 10 veces mayor de transformación maligna que las lesiones en lengua ($p=0,025$).

Lee *y cols.* (8), en su serie de 1.046 casos de leucoplasia, describen un riesgo de presentar displasia epitelial y de transformación maligna 3,38 veces superior para las lesiones localizadas en la lengua y en el suelo de boca respecto a las localizadas en mucosa yugal ($p<0,05$). Estos autores describen la existencia de un efecto sinérgico entre la localización y la forma clínica. Las leucoplasias no homogéneas localizadas en la lengua y el suelo de boca mostraron un riesgo de presentar un carcinoma 43,1 veces mayor que las leucoplasias homogéneas localizadas en la mucosa yugal. Señalan también que las leucoplasias homogéneas de la mucosa yugal y de otras localizaciones también tienen capacidad de malignizarse, de hecho lo hicieron 4 (1,2%) de las 329 estudiadas.

Arduino *y cols.* (5), Napiers *y cols.* (6), Schepman *y cols.* (7), Brouns *y cols.* (10), Silverman *y cols.* (12) y Holmstrup *y cols.* (14), no hallaron una relación estadísticamente significativa entre la localización de la leucoplasia y el riesgo de transformación maligna. Estos mismos autores, Arduino *y cols.* (5) señalan, en su muestra de 207 leucoplasias con displasia epitelial (33,3% en el borde lateral de lengua y 32,8% en mucosa bucal), que el mayor porcentaje de malignización fue para las lesiones

localizadas en la encía (12,5%) seguida de las localizadas en la lengua (8,6%) y el suelo de boca (5,2%). La relación no fue estadísticamente significativa.

Brouns *y cols.* (10), aunque revelan que las leucoplasias que más se malignizaron fueron las localizadas en la lengua (18,6%), señalan que la relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,144$) y que tampoco lo fue al agrupar las lesiones en grupos de alto riesgo y bajo riesgo de malignización ($p=0,408$).

Holmstrup *y cols.* (14) tampoco hallaron una relación significativa entre la malignización y la localización de las leucoplasias distribuyéndolas en los dos grupos: de alto riesgo (suelo de boca y cara ventral y lateral de la lengua) y de bajo riesgo (dorso lingual, mucosa yugal, paladar, encía y labio). No existía relación alguna entre las localizaciones de alto y bajo riesgo y la eliminación quirúrgica o no de la lesión. Estos autores concluyen que las zonas consideradas de alto riesgo no mostraron un riesgo significativamente aumentado de malignización.

Napiers *y cols.* (6) en su serie de 50 leucoplasias señalan un porcentaje similar de transformación maligna para las zonas de alto y bajo riesgo (34% y 33,3%, respectivamente) concluyendo que no existe relación significativa entre la localización y el riesgo de malignización ($p=0,351$).

Schepman *y cols.* (7) señalan que en el grupo de lesiones localizadas en la lengua y el suelo de boca incluyendo pacientes con lesiones múltiples en las que se incluyen estas dos zonas, malignizaron 15 de 101 (15%), mientras que en el resto de localizaciones incluyendo pacientes con lesiones múltiples no localizadas en lengua ni suelo de boca malignizaron 5 de 65 (7,7%). Estos resultados les permiten concluir que no existe relación entre localización y transformación maligna ($p>0,05$).

En los 54 pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa que Silverman *y cols.* (12) presentan en su publicación, el 55% de las lesiones que se malignizaron se localizaron en la encía (29%) y en la lengua (26%), distribuyéndose el resto en la mucosa yugal (16%), el suelo de boca (13%), el paladar (13%) y el labio (3%). No obstante, aunque si se aprecia una tendencia en estos datos, la relación entre la localización en lengua y encía y la transformación maligna no fue estadísticamente significativa ($p=0,13$).

El trabajo publicado por Bagan *y cols.* (15) es la serie más grande publicada sobre pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa y en la que se describe como muchos han sufrido más de un episodio de malignización durante el seguimiento. Estos autores analizan las dife-

rencias entre los casos que malignizan y los que no. La localización más frecuentemente afectada por la transformación maligna fue la encía, donde el 85,2% de las lesiones se transformaron en cáncer, seguidas del 55,5% de las lesiones que asentaron en lengua, el 51,9% de las que asentaron en mucosa bucal, el 29,6% de las localizadas en mucosa bucal, el 14,8% de las de suelo de la boca y el 7,4% de las que asentaron en labios

Dost *y cols.* (9) señalan que dentro de las leucoplasias homogéneas aquellas localizadas en la lengua y el suelo de boca presentan un significativo mayor porcentaje de displasia epitelial ($p=0,05$) y un riesgo 2,5 veces más alto de presentar displasia en comparación con las situadas en otras localizaciones.

En la revisión sistemática de estudios observacionales sobre leucoplasia publicada por Warnakulasuriya y Ariyawardana (16), se describe el mayor porcentaje de transformación maligna para la lengua con un 24,2% de todas las malignizaciones, seguida de aquellas localizadas en combinación en lengua y suelo de boca (14,8%). El porcentaje de malignización más bajo resultó para la localización en la mucosa yugal (3,5%). Estos autores refieren que la malignización fue rara en la encía y el paladar. Hay que tener en cuenta que en este trabajo se han excluido las leucoplasias verrugosas proliferativas.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

La bibliografía analizada no permite afirmar que exista evidencia sobre una relación significativa entre la localización de la leucoplasia y el riesgo de transformación maligna, pero si permite apuntar algunas recomendaciones de grado D.

Al considerar todas la leucoplasias en general, las localizaciones en las que más habitualmente se describe transformación maligna son la lengua, el suelo de boca y la encía (**Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D**).

Al agrupar las localizaciones en zonas de alto y bajo riesgo no se reconoce evidencia sobre diferencias en relación con el riesgo de malignización.

En relación con el subtipo clínico de las leucoplasias verrugosas las localizadas en la encía fueron las que sufrieron un mayor porcentaje de transformación maligna (**Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación C**).

Las leucoplasias verrugosas proliferativas que sufrieron mayor porcentaje de transformación maligna fueron las

localizadas en la encía y en la lengua (**Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación C**).

Las leucoplasias con displasia epitelial que mostraron un significativo mayor porcentaje de transformación maligna fueron las localizadas en el borde lateral de la lengua (**Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D**).

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Los porcentajes de malignización de la leucoplasia según la localización deberían aportarse haciendo referencia a las características clinicopatológicas de la lesión, especificando el tipo clínico, si se trata de una lesión única o múltiple y de la existencia o no de displasia epitelial en la biopsia. Los estudios futuros deberían analizar en profundidad si la localización de la lesión juega un papel diferente dependiendo del tipo de leucoplasia.

P9: ¿LAS LEUCOPLASIAS ORALES NO HOMOGÉNEAS (LEUCOPLASIA NODULAR, ERITROLEUCOPLASIA Y VERRUGOSA) PRESENTAN UNA MAYOR TASA DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA QUE LAS HOMOGÉNEAS?

La apariencia clínica es un dato fundamental en el diagnóstico de la leucoplasia oral y ha sido referido en numerosos artículos en la búsqueda de los factores de riesgo relacionados con la transformación maligna.

Clínicamente las leucoplasias orales se dividen en dos tipos, homogéneas y no homogéneas. Las leucoplasias homogéneas son aquellas que se presentan con un color blanco uniforme, planas y delgadas. Las leucoplasias no homogéneas son aquellas que no presentan un aspecto uniforme y se subdividen en eritroleucoplasias (presencia de áreas rojas y blancas), leucoplasias nodulares (irregularmente planas con pequeños nódulos) y leucoplasias verrugosas (uniformes pero con una textura verrugosa exofítica).

Un subtipo clínico especial es la leucoplasia verrugosa proliferativa que se caracteriza por su localización multifocal, su carácter proliferativo y por presentar un alto porcentaje de transformación maligna (1).

Este análisis trata de recoger los trabajos de mayor evidencia sobre la relación entre la forma clínica de la leucoplasia y la transformación maligna.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

De los 22 artículos seleccionados para dar respuesta a esta pregunta, nos hemos quedado con los 14 que presentan mayor nivel de evidencia (Tabla P9-1 y Tabla P9-2, Anexo 3), 13 de ellos corresponden a estudios retrospectivos de series de casos y 1 es una revisión sistemática.

Las 14 publicaciones (1-14) señalan un riesgo y/o un porcentaje mayor de transformación maligna para las formas no homogéneas de leucoplasia que para las homogéneas. Este hecho resultó estadísticamente significativo en 6 publicaciones (1,3-6,14). En los trabajos de Arduino *y cols.* (2) y de Brouns *y cols.* (9), aunque se observa una marcada tendencia, las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Dost *y cols.* (7) y Vázquez *y cols.* (8) analizaron la relación entre la forma de presentación clínica y el grado de displasia epitelial. Saito *y cols.* (10) analizaron la diferencia en el comportamiento de las lesiones únicas y múltiples. Por último Silverman *y cols.* (11) y Liu *y cols.* (12) muestran los porcentajes de transformación maligna de las leucoplasias verrugosas.

En el trabajo de Ho *y cols.* (1), la muestra está formada por leucoplasias con displasia epitelial pero no excluyen otras lesiones que no sean leucoplasias. Aún siendo displásicas refieren un 71% de lesiones homogéneas y el restante 29% como no homogéneas. Sin embargo cabe destacar que el mayor porcentaje de transformación maligna se ha dado en el grupo de las lesiones no homogéneas frente a las homogéneas, 38% y 15% respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$).

Arduino *y cols.* (2) hacen referencia a leucoplasias con displasia señalando una tendencia muy marcada a la malignización. El 80% de las transformaciones malignas se dieron en leucoplasias no homogéneas pero la relación no fue estadísticamente significativa. Los autores señalan la relación entre el grado de displasia y las lesiones no homogéneas, apuntando un riesgo significativamente mayor de presentar displasia severa y moderada de 4,95 y 3,95, respectivamente, para las leucoplasias no homogéneas respecto de las homogéneas.

Los trabajos de Holmstrup *y cols.* (3), Napiers *y cols.* (4), Schepman *y cols.* (5) y Lee *y cols.* (6) se centran en leucoplasias con o sin displasia epitelial y coinciden en señalar una relación estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre la transformación maligna y las leucoplasias no homogéneas. Holmstrup *y cols.* (3) recogen en su trabajo 15 eritroplasias y 254 leucoplasias, 188 homogéneas y 66 no homogéneas. En las leucoplasias no homogéneas, tanto en el grupo de intervenidas quirúrgicamente como en las no intervenidas, los análisis de regresión mostraron un riesgo 7 veces mayor de transformación maligna que las leucoplasias homogéneas, siendo este dato estadísticamente significativo ($p<0,05$).

De las 28 lesiones homogéneas que Napiers *y cols.* (4) describen en su estudio, 4 (14%) sufrieron transformación maligna frente a 13 (56%) de las 22 no homogéneas. Los autores apuntan un porcentaje de transformación maligna estadísticamente superior en las lesiones no homogéneas, solo cuando este dato era considerado aisladamente.

Schepman *y cols.* (5) incluyen en su muestra 99 leucoplasias homogéneas y 57 no homogéneas siendo el porcentaje de transformación maligna significativamente mayor en el grupo de las no homogéneas ($p=0,01$).

Lee *y cols.* (6), en una muestra de 1.046 leucoplasias en una población de Taiwan, señalan un porcentaje significativamente superior de transformación maligna en leucoplasias no homogéneas ($p<0,05$), con un riesgo relativo de 28,13 frente a las no homogéneas. Los autores insisten en señalar que la muestra no es extrapolable a

la población general ya que se trata de pacientes derivados a un servicio hospitalario (deducen que remitidos por sospecha clínica de malignidad) y por otro lado el 75% son masticadores de betel, hábito considerado clásicamente como factor de riesgo para la transformación maligna de la leucoplasia.

Dost *y cols.* (7) y Vázquez *y cols.* (8) apuntan un riesgo significativamente mayor de que las formas no homogéneas presenten algún grado de displasia epitelial.

El trabajo de Dost *y cols.* (7) reúne una muestra de 216 pacientes que engloban trastornos orales potencialmente malignos histológicamente descritos como lesiones sin displasia, con displasia, liquen plano y carcinoma oral de células escamosas. Recoge 71 leucoplasias homogéneas y 110 leucoplasias no homogéneas. El riesgo de presentar displasia ascendió a 4,2 para las leucoplasias no homogéneas respecto a las homogéneas. Estos autores (7) concluyen que las lesiones no homogéneas son indicadoras de la presencia de displasia epitelial aunque enfatizan que las lesiones homogéneas también pueden presentar displasia sobre todo aquellas localizadas en lengua y suelo de boca de pacientes fumadores.

Vázquez *y cols.* (8) en un grupo de 54 leucoplasias (52% homogéneas y 48% no homogéneas) señalan que el grado de displasia esta significativamente asociado al tipo clínico de la leucoplasia siendo más elevado para las leucoplasias no homogéneas ($p=0,007$).

Brouns *y cols.* (9) en una muestra de 144 leucoplasias, clasifican 65 como homogéneas y 79 como no homogéneas. Aunque malignizaron 4 (6,1%) de las 65 leucoplasias homogéneas y 12 (15,2%) de las 79 no homogéneas, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,086$).

Saito *y cols.* (10) diferencian las leucoplasias localizadas de las múltiples y encuentran una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de transformación maligna y el tipo clínico, otorgando a las lesiones múltiples un porcentaje significativamente superior de transformación maligna ($p<0,02$). La tasa de transformación maligna anual fue de 0,6% para las leucoplasias localizadas y de 6,3% para las leucoplasias múltiples extensas.

La leucoplasia verrugosa proliferativa es una forma clínica especial de leucoplasia no homogénea que merece una especial dedicación por su elevado porcentaje de transformación maligna, alta tasa de recurrencia asociada a una elevada mortalidad en comparación con el resto de las formas clínicas de leucoplasia.

Silverman y cols. (11) en su publicación sobre LVP recogen 139 lesiones en 54 pacientes con una media de 2,6 lesiones por paciente. En un tiempo medio de evolución de 7,7 años, 38 pacientes (70,3%) desarrollaron un carcinoma. Durante el seguimiento, 12 de estos pacientes (31,5%) desarrollaron un segundo carcinoma en diferente localización.

En el trabajo de Bagan y cols. (13) se describen porcentajes de malignización inferiores a los de Silverman y cols. (11) para la leucoplasia verrugosa proliferativa. Esta es la publicación con la serie más larga de pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa. De los 55 pacientes analizados el 49,1 % sufrieron transformación maligna y el 40,7% de los pacientes que sufrieron malignización presentó más de un carcinoma (2,27 por paciente).

Liu y cols. (12) estudian 53 pacientes con leucoplasia verrugosa, en los que hubo 20,8% de transformación maligna. Los autores diferencian esta forma clínica de la leucoplasia verrugosa proliferativa porque a diferencia de esta no es múltiple, no afectaba más al género femenino y su localización más frecuente fue la lengua.

En la revisión sistemática sobre malignización de la leucoplasia publicada recientemente por Warnakulasuriya y Ariyawardana (14) obtienen una relación significativa entre el tipo clínico de leucoplasia y la transformación maligna. La malignización de las leucoplasias no homogéneas fue de 13,1% siendo el riesgo de transformación maligna significativamente superior al de las homogéneas.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

La bibliografía analizada permite afirmar la existencia de una relación significativa entre la transformación maligna y las leucoplasias no homogéneas así como entre la presencia de displasia epitelial (moderada o severa) y las leucoplasias no homogéneas (**Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D**).

Hay coincidencia en señalar que las leucoplasias orales clínicamente no homogéneas también tienen una mayor capacidad de sufrir transformación maligna, especialmente las localizadas en lengua y suelo de boca, y en pacientes fumadores (**Nivel de evidencia 3 y Grado de recomendación D**).

Las leucoplasias multifocales presentan un mayor porcentaje de transformación maligna que las leucoplasias localizadas (**Nivel de evidencia 2+ y Grado de recomendación D**).

El porcentaje de transformación maligna de las leucoplasias verrugosas proliferativas es más elevado que el del resto de las leucoplasias no homogéneas (**Nivel de evidencia 2++ y Grado de recomendación C**).

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Serían necesarios estudios que contribuyan a la unificación de criterios diagnósticos en las leucoplasias, sobre todo en los casos de las lesiones no homogéneas o múltiples.

Son necesarios estudios bien diseñados sobre las características clinicopatológicas y los factores etiológicos de los subtipos de leucoplasia oral que contribuyan a unificar criterios para el diagnóstico y el manejo de estas lesiones.

P10. ¿EXISTE UN MAYOR RIESGO DE QUE SE DESARROLLE UN CÁNCER ORAL EN PACIENTES QUE TIENEN MÚLTIPLES LEUCOPLASIAS?

La leucoplasia oral se reconoce actualmente como una lesión oral potencialmente maligna. Ello implica que algunos pacientes con leucoplasia desarrollarán un carcinoma, aunque la mayoría no evolucionarán hacia la transformación maligna. El conocimiento de los factores que incrementan el riesgo de transformación maligna de una leucoplasia es importante para establecer estrategias de seguimiento y tratamiento específicas para pacientes con mayor riesgo. Esta es una pregunta PICO que hace referencia a un hipotético factor de riesgo de tipo clínico: el posible mayor riesgo de transformación maligna que poseen los pacientes portadores de múltiples leucoplasia en comparación con los portadores de una única lesión.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

El principal problema que se plantea en la resolución de esta pregunta PICO se centra en que existe escasa bibliografía que se plantee específicamente este tema (Tabla P10-1, Anexo 3). Muchos de estos artículos abordan específicamente la leucoplasia verrugosa proliferativa (1,3-6). Por ejemplo en el estudio de Arduini et al (1) se abordan diferentes aspectos etiológicos de las LVP y en concreto en los que respecta a la extensión de las lesiones y sus implicaciones pronósticas, solo se pregunta si la LVP es una entidad específica o una forma de leucoplasia multifocal. La conclusión esencial de este trabajo es la imposibilidad de diferenciar al inicio las LVP de las leucoplasias múltiples. El estudio de Saito et al (2), un estudio de casos retrospectivo, es uno de los pocos trabajos que se centran específicamente en la comparación de leucoplasia extensas vs leucoplasias localizadas en relación a su tendencia al desarrollo de carcinomas, concluyendo que aquellas tienen un mayor potencial para el desarrollo de cáncer. Aunque se trata de un estudio bien planteado, se genera la duda sobre si la población japonesa, objetivo de este trabajo, es extrapolable al resto de la población. El estudio de Bagán et al (3), un estudio retrospectivo de casos de LVP, no incluye leucoplasias múltiples comparándolas con LVPs. Cerero La piedra et al (4) en su trabajo de revisión sobre LVP se plantean como objetivo establecer unos criterios diagnósticos sin hacer referencia a la pregunta que nos atañe. Shoop et al (5) realizan una revisión sobre aspectos generales de la LVP a propósito de un solo caso, incluyendo pocos estudios en su análisis. Van der waal (6) presenta un editorial en Oral Oncology sobre LVP en la que no hace referencia a la pregunta PICO que nos

atañe. Otras publicaciones como la de Aguirre Urizar (7) no se incluyen en el análisis por ser cartas al editor que proponen una denominación distinta a la actual de LVP; así mismo la publicación de Lopez Jornet et al en 2008, propuesta para su análisis en esta pregunta PICO no se encuentra en pubmed.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Como se puede deducir de lo comentado en el apartado anterior, la principal dificultad para la resolución de esta pregunta PICO se centra en la escasez de estudios que abordan específicamente el potencial de transformación maligna de las leucoplasias múltiples vs las leucoplasias únicas. Parece existir una mayor tendencia transformante ligada a la multiplicidad de la lesión aunque los datos publicados en la literatura son insuficientes. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE FUTURA INVESTIGACIÓN

Es necesario establecer estudios específicamente diseñados para comparar la tasa de transformación maligna de leucoplasias múltiples vs leucoplasia únicas, así como para establecer diferencias entre la tendencia transformante de LVP y leucoplasias múltiples.

P11. ¿LAS LEUCOPLASIAS ORALES GRANDES PRESENTAN UNA MAYOR TASA DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA QUE LAS LEUCOPLASIAS PEQUEÑAS?

La leucoplasia oral se reconoce actualmente como una lesión oral potencialmente maligna. Ello implica que algunos pacientes con leucoplasia desarrollarán un carcinoma, aunque la mayoría no evolucionarán hacia la transformación maligna. El conocimiento de los factores que incrementan el riesgo de transformación maligna de una leucoplasia es importante para establecer estrategias de seguimiento y tratamiento específicas para pacientes con mayor riesgo. Esta es una pregunta PICO que hace referencia a un hipotético factor de riesgo de tipo clínico: el posible mayor riesgo de transformación maligna que poseen los pacientes portadores de leucoplasias grandes en comparación con las leucoplasias pequeñas. Se justifica la inclusión de esta pregunta PICO en la elaboración de esta guía de práctica clínica en la existencia de trabajos de investigación que exponen que las leucoplasias grandes tiene una tendencia mayor a la transformación maligna cuando se comparan con las leucoplasias pequeñas. No obstante, la dificultad de contestación de esta pregunta radica en aspectos de carácter metodológico entre los que se encuentran fundamentalmente los diferentes criterios empleados por los autores para el cálculo del tamaño de la leucoplasia y los diferentes periodos de seguimiento, así como las dudas existentes acerca de la extrapolación de los resultados de una población concreta a la población española. Algunos estudios que consideran el tamaño no contemplan en su muestra leucoplasias orales, sino lesiones orales potencialmente malignas consideradas genéricamente o displasia oral.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Junto al listado de bibliografía remitido para su evaluación, se ha procedido a realizar una búsqueda adicional introduciendo como palabras clave “tamaño”, “leucoplasia oral” y “transformación maligna”. De los artículos que aparecen en la búsqueda, se han seleccionado 7 que contribuyen al conocimiento sobre este tema. El trabajo de Holmstrup et al (1) es un estudio retrospectivo de casos que evalúa la influencia del tamaño sobre la tendencia transformante de la leucoplasia oral en una serie de casos recogidos en Dinamarca entre 1977 y 1997. En este trabajo se concluye que las leucoplasias ≥ 200 mm cuadrados presentan un riesgo 5,4 veces superior de desarrollar cáncer a aquellas que tienen una superficie < 200 mm cuadrados. La calidad de la evidencia de este trabajo ha sido considerada como alta pues la mayoría de los criterios de calidad de la evidencia, incluyendo los referentes a la metodología empleada se cumplen

muy bien. El trabajo de Brouns et al (2) es también un estudio retrospectivo de casos cuyo objetivo es identificar factores que predicen la transformación maligna de leucoplasias orales diagnosticadas en Ámsterdam entre 1997 y 2012. Este trabajo también encuentra que las leucoplasias de mayor tamaño se malignizan con una frecuencia significativamente mayor que las leucoplasias pequeñas. La calidad de la evidencia de este trabajo también es alta. Sin embargo, una diferencia sustancial con el trabajo anterior radica en la distinta forma de medir el tamaño, haciéndose referencia al diámetro máximo de la lesión, siendo el diámetro de corte para diferenciar las leucoplasias de peor pronóstico ≤ 4 cm. El trabajo de Kumar et al (3) es una revisión bibliográfica que no contribuye en gran medida a la contestación de esta pregunta PICO ya que solo hace referencia en la consideración del tamaño como factor pronóstico al trabajo de Holmstrup previamente citado (1). Algo similar ocurre con el trabajo de Napier et al (4), un trabajo de revisión que hace referencia a escasos estudios. El trabajo de Saito et al (5) es un estudio retrospectivo de casos que analiza leucoplasias diagnosticadas en Japón entre 1976 y 1996, con el objetivo primordial de analizar si las leucoplasias extensas se malignizan significativamente más que las que no lo son. Los autores definen a las leucoplasias extensas como aquellas que son grandes y afectan a más de una localización anatómica. El trabajo concluye que estas leucoplasias se malignizan significativamente más. Un problema mayor de este trabajo es que no define lo que se considera como una leucoplasia grande. La calidad de la evidencia ha sido considerada como alta a pesar del inconveniente reseñado anteriormente. El estudio de Thomsom et al (6) es un estudio retrospectivo de casos que no define el periodo de realización. Los autores emplean el término pan leucoplasia aunque no hacen una definición precisa de lo que engloban en este concepto. Otra limitación importante del trabajo es su escasa muestra (16 casos) y su periodo de tiempo limitado (años). Tampoco se incluye un grupo para comparación de leucoplasias no consideradas como pan leucoplasias. Los autores no encuentran ninguna transformación maligna en su grupo de estudio. La calidad de la evidencia, por los comentarios anteriores, ha sido considerada como baja. Finalmente, el trabajo de Kuribayasi et al (7) es un estudio de casos retrospectivo, realizado en Japón entre 2001 y 2010, cuyo objetivo es identificar factores clínicos asociados con la transformación maligna de la leucoplasia oral. Lo más significativo de este trabajo es que solo considera leucoplasias que no han recibido ningún tipo de tratamiento y por tanto a priori parece no haber factores de confusión en este sentido. El periodo de seguimiento es de 47 meses de media. Los autores concluyen que las leucoplasias menores de 2 cm no tienen un pronóstico diferente en comparación con las leucoplasias ≥ 2 cm.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Como se puede deducir de lo comentado en el apartado anterior, la dificultad para la resolución de esta pregunta PICO se centra en la escasez de estudios que abordan específicamente el potencial de transformación maligna de las leucoplasias grandes vs las leucoplasias pequeñas. Parece existir una mayor tendencia transformante ligada al mayor tamaño de las lesiones. No obstante, la publicación reciente del trabajo de Kuribayashi⁷ introduce un factor de inseguridad al no demostrar esta influencia de las lesiones. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE FUTURA INVESTIGACIÓN

Es necesario establecer estudios específicamente diseñados para comparar la tasa de transformación maligna de leucoplasias grandes vs las leucoplasias pequeñas, aunque parece recomendable tener en consideración el tamaño de la lesión en la evaluación clínica y pronóstica.

P12. ¿EL GRADO DE DISPLASIA EPITELIAL DE UNA LEUCOPLASIA ORAL ES UN FACTOR PREDICTIVO DE SU TRANSFORMACIÓN MALIGNA?

El comportamiento biológico de las lesiones leucoplásicas es muy heterogéneo y no podemos predecir exactamente que lesiones van a evolucionar hacia la malignidad ni cuando, ni que lesiones van a estabilizarse, y cuales pueden regresar.

La tasa de transformación maligna varía según Arduino del 0,13 al 36,4%, con una tasa anual de transformación según Petti del 1,36%, o del 0,1-2% por año según Speight, aunque estas cifras varían mucho dependiendo de los diferentes estudios (1).

Uno de los principales retos en el ámbito de las leucoplasias, por lo tanto, es determinar si existe alguna variable bien clínica, histológica o molecular capaz de predecir el comportamiento de la leucoplasia en un determinado momento.

Dentro de las variables histológicas la displasia epitelial es considerada un marcador de alteración carcinogénica en el epitelio, que debería reflejar idealmente la naturaleza y el comportamiento de la lesión leucoplásica.

El concepto de displasia epitelial señala la existencia de una combinación variable de fenómenos o alteraciones morfológicas microscópicas indicativas de un desorden de la maduración epitelial y una alteración en la proliferación celular del epitelio de la mucosa oral (2).

Los criterios clásicos para el diagnóstico de displasia epitelial son:

- Datos arquitecturales
 1. Estratificación irregular.
 2. Pérdida de polaridad de las células basales.
 3. Crestas epiteliales anómalas (en gota, bulbosas,..)
 4. Aumento del número de mitosis.
 5. Mitosis anormales superficiales.
 6. Queratinización prematura de células aisladas.
 7. Perlas de queratina dentro de las crestas.

- Datos citológicos
 1. Variación anormal en el tamaño nuclear.
 2. Variación anormal en la forma nuclear.
 3. Variación anormal en el tamaño celular.
 4. Variación anormal en la forma celular.
 5. Aumento en la proporción núcleo/citoplasma.
 6. Aumento del tamaño nuclear.
 7. Mitosis atípicas.
 8. Aumento del número/tamaño nucleolos.
 9. Hiperchromatismo.

Tras el análisis de estas variables se valora su existencia y el grado de la displasia epitelial se clasifica como: “*leve, moderada o severa*” quedando como último diagnóstico antes del carcinoma de células escamosas convencional invasor el *carcinoma in situ*.

Hay que considerar que no todas las leucoplasias muestran signos de displasia epitelial, ya que solo aparece en 50% de las mismas, mostrando el resto datos de hiperplasia epitelial e hiperqueratosis (3).

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Como los diferentes estudios indican, la displasia epitelial es un indicador de desorden de la maduración y proliferación celular, pero en el concepto de displasia se aprecian diferentes problemas que hay que señalar (Tabla P12-1, Anexo 3).

La displasia epitelial está sujeta a la subjetividad del examinador, tanto intra como inter observador. Determinar la importancia que cada observador pone en cada una de las alteraciones presentes e incluirla en cada categoría es un ejercicio muy subjetivo. La concordancia es baja cuando se estima mediante el índice kappa.

No existe suficiente evidencia científica que determine qué criterios en la displasia epitelial son más importantes de cara a predecir la posible transformación maligna. Es más hay alteraciones morfológicas en la displasia epitelial que pueden aparecer también en lesiones orales reactivas o inflamatorias, asociadas a procesos reparativos o regenerativos del epitelio (2,4).

La displasia epitelial (DE) es un concepto histológico, y aunque representa un espectro de cambios epiteliales más que distintas categorías, en 2005 la OMS las clasifica en categorías: hiperplasia de células epiteliales, displasia leve, moderada y severa, y dejando aparte a la situación denominada carcinoma *in situ* que representaría el mayor grado de alteraciones displásicas afectando a todo el espesor epitelial pero sin sobrepasar la membrana basal, es decir sin reconocer invasión (2,4).

Con el propósito de reducir la variabilidad en su clasificación recientemente se ha sugerido un sistema binario en dos grupos: lesiones de bajo grado y de alto grado. Pero, en los diferentes estudios, estos dos grupos no incluyen los mismos grados de displasia, así Kujan et al (5) dividen la displasia epitelial en “*bajo riesgo*” o “*alto riesgo*” de transformación maligna, utilizando los mismos criterios de la clasificación de la OMS (de acuerdo a la importancia de las atipias y la profundidad de la afectación del espesor del epitelio).

Las lesiones de “alto riesgo” (alta susceptibilidad a transformación maligna) se basan en la observación de al menos cuatro cambios en la arquitectura y cinco citológicos, y las de “bajo riesgo” (baja susceptibilidad a la transformación maligna) presentan menos de cuatro cambios en la arquitectura del epitelio y menos de cinco en la celularidad.

Ho et al en 2012 separan a las leucoplasias de bajo riesgo (displasia leve y moderada) y de alto riesgo (displasia severa y carcinoma *in situ*) (6).

Es importante señalar, que la presencia de displasia epitelial y su grado en una biopsia incisional de una leucoplasia, solo es diagnóstica para la zona donde se realizó la toma. Una leucoplasia extensa, o varias leucoplasias en un mismo paciente, pueden mostrar diferentes grados de displasia epitelial en diferentes zonas, por lo que siempre es aconsejable realizar varias tomas en estos casos. Así mismo conviene señalar que el fenómeno de cancerización oral es un proceso continuo y progresivo la mayor parte de los casos, y que por ello la valoración de la displasia epitelial en un determinado momento no es un dato definitivo y permanente (7).

Holmstrup et al (8) en un estudio de 101 lesiones (en 96 pacientes) compararon los hallazgos histopatológicos de las biopsias preoperatorias con el estudio completo de la lesión, observando una variación en el diagnóstico en 49% de las muestras, con un diagnóstico menos severo en las biopsias del 35% de las lesiones, (incluyendo un 7% de carcinomas) y más severo en un 17% de las biopsias al compararlo con el estudio total de la muestra, concluyendo que una biopsia incisional negativa no es excluyente de malignidad.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la displasia epitelial y de la biopsia incisional, diferentes estudios plantean si la graduación histológica de la displasia epitelial puede ser considerada un indicador de transformación maligna de la leucoplasia oral.

La hipótesis de partida sería que cuando existe una mayor displasia es mayor la posibilidad de evolución a cáncer, sin embargo, esta premisa es motivo de debate y controversia, ya que las lesiones sin displasia también pueden evolucionar a cáncer. Hay que destacar, que una media del 50% de las lesiones de leucoplasia muestra displasia y no todas progresan a cáncer, ya que la mayoría de las leucoplasias son benignas.

A pesar de esto, la gran mayoría de especialistas en este tema, consideran a la displasia epitelial (DE) como la mejor guía predictiva de progresión a cáncer oral que disponemos actualmente en la práctica diaria, represen-

tando el *gold standard* en este sentido, y siendo el dato con el que se comparan el resto de estudios sobre marcadores predictivos. Autores como Scully indican que actualmente los marcadores más importantes hacia la transformación maligna son el aspecto clínico no homogéneo de la lesión y la presencia de displasia epitelial (3).

La influencia del grado de displasia epitelial en la tasa de transformación maligna determinada mediante microscopía óptica, va a variar según los diferentes estudios:

- En las DE severas observan una tasa media de transformación maligna del 16% aunque presentan un amplio margen según estudios (7-50%)
- las DE moderadas presentan un potencial de transformación maligna del 3-15%
- en las DE leves menor 5%

Estos diferentes grados de DE pueden permanecer invariables o pueden tener una variación en el tiempo aumentando, disminuyendo o incluso desapareciendo (9).

Warnakulasuriya et al (10) relacionan el grado de displasia con el riesgo de transformación a cáncer, señalando una tasa de transformación anual del 0,3% sin displasia, del 1,8% para la displasia moderada y 5,6% en las displasias severas. En su estudio de 1357 pacientes incluían todas las lesiones premalignas de la cavidad oral, y entre ellas 335 pacientes presentaban leucoplasias.

Kurokawa et al en 2002 (11) observan una tasa de malignización en 199 pacientes japoneses con leucoplasia del 3,5%, relacionándolo con el grado de displasia epitelial, ya que el 1,2% de los mismos presentaban una displasia moderada y el 12,5% una displasia severa.

Liu et al en 2011 (12) realizan un estudio de cohortes retrospectivo para predecir si el grado de displasia es un factor de riesgo en la transformación maligna en 138 pacientes de China con desordenes potencialmente malignos, utilizando la graduación binaria: clasificándolos en bajo grado y alto grado. En su estudio incluyeron 23 pacientes con liquen plano oral y 115 con leucoplasias. En los resultados mostraron que 17 de 92 lesiones de bajo grado de displasia, y 20 de 46 lesiones de alto grado desarrollaron cáncer, observando que las lesiones con alto grado presentaban un mayor riesgo de transformación a cáncer oral especialmente en los primeros 5 años de seguimiento (log-rank test, $P = 0.001$), considerando el grado de displasia epitelial un factor de riesgo independiente para la transformación maligna.

Igualmente Brennan (13) en 2007 indica que la presencia de displasia es uno de los factores pronósticos amplia-

mente utilizado en las lesiones potencialmente malignas, pero no todas van a evolucionar a cáncer, mientras que lesiones aparentemente de aspecto no displásico pueden en ocasiones evolucionar a cáncer (14). En 2009 Mehanha et al realizan un meta-análisis indicando una clara diferencia en la tasa de transformación maligna entre las lesiones con displasia epitelial leve o moderada (10,3%) comparada con las lesiones de displasia severa o carcinoma in situ (16,8%) (15).

Sin embargo, no todos observan los mismos resultados, así Holmstrup et al en 2006 (16) publicaron un estudio retrospectivo sobre 269 lesiones de displasia epitelial oral, en 236 pacientes (70% de las lesiones fueron leucoplasias homogéneas, 25% no homogéneas, y un 5% eritroplasias) concluyendo que la transformación maligna no guardaba relación con el grado de displasia epitelial. El 11% y 14% de las lesiones con displasia leve tratadas y no tratadas con cirugía respectivamente desarrollaron un carcinoma, contrastando con otros estudios que determinan la inocuidad de este grado de displasia. Esto pone de manifiesto la necesidad de otros marcadores que muestren el epitelio genéticamente alterado e indetectado histológicamente, y podría dar explicación a la ausencia de correlación histológica y clínica, a las recurrencias y a la cancerización de campo.

Dost et al (17) realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la progresión hacia la malignización (COCE) o hacia el aumento en la graduación de la displasia epitelial de 368 pacientes en un total 383 biopsias, y observaron una tasa anual de transformación maligna del 1% y una progresión de la lesión a un mayor grado de displasia de aproximadamente el 3%, pero sin observar relación entre el grado de displasia y la transformación maligna.

Igualmente Brouns et al (18) realizaron un estudio en 144 pacientes con leucoplasia incluyendo sin displasia y con displasia epitelial (graduada tanto como leve, moderada o grave o con el sistema binario). Observaron malignización en 16 pacientes (11%) sin relacionarla con el grado de DE que presentaba el paciente en la biopsia previa. Hay que tener en cuenta que 95 pacientes tenían una biopsia incisional y 49 excisional. Solo observaron como factor pronóstico el tamaño de la lesión (> 4cm).

La displasia epitelial muestra un aumento en la proliferación celular al compararse con el epitelio sin displasia, este incremento en la proliferación es un dato universal en todos los tumores malignos y en las lesiones potencialmente malignas. Diferentes estudios han observado que hay una relación directa entre la severidad de la displasia y el índice de proliferación celular (19) determinado por diferentes métodos como cuantificación del antígeno Ki-67, determinación del índice mitótico,

o alteraciones en los marcadores encargados de la regulación del ciclo celular tanto estimuladores como la ciclina-D1, o la proteína p63, o inhibidores del ciclo celular como la p27.

Ramasubramanian en 2015 estudió el valor pronóstico de estos marcadores hacia la predicción de la evolución a cáncer oral, relacionándolos con el grado de displasia epitelial en lesiones leucoplásicas de la cavidad oral, y observó que la sobreexpresión de la ciclina-D1 se correlaciona de manera significativa con los diferentes grados de displasia ($p < 0.000$). La baja expresión de p27 también se relacionó de manera significativa ($p < 0.012$) con los diferentes grados de displasia epitelial, y la sobreexpresión de p63 mostró un aumento significativo ($p < 0.001$) entre la displasia leve a severa, concluyendo que el estudio histológico puede correlacionarse con estudios inmunohistoquímicos en la predicción del desarrollo de cáncer oral en pacientes con displasias epiteliales (19).

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Actualmente no existe un factor predictivo de la posible transformación maligna de una leucoplasia oral que muestre una especificidad del 100%, pero la valoración de la displasia epitelial se considera el dato predictivo más importante.

Aunque existe debate, la mayoría de los estudios concluyen que las leucoplasias orales que muestran displasia epitelial de alto grado presentan una mayor probabilidad de que se desarrolle un carcinoma oral que aquellas que presentan displasia epitelial de bajo grado. El grado de displasia epitelial es considerado un factor de riesgo independiente.

La valoración de la displasia epitelial es muy subjetiva, tanto en su presencia como en su grado.

La displasia epitelial determinada en una biopsia incisional de una leucoplasia puede no ser representativa del comportamiento total de la lesión.

La mayoría de trabajos analizados cuentan con un nivel de evidencia 2+, con grado de recomendación C. **Nivel de evidencia 2+ - Grado de recomendación C.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Sería importante realizar estudios bien diseñados con criterios diagnósticos de leucoplasia oral bien establecidos y en los que se unificaran los conceptos de displasia y se incluyeran en los diferentes grupos de clasificación.

Sería importante realizar estudios comparativos sobre la evolución de la displasia epitelial en grupos poblacionales homogéneos con disminución de los sesgos que puedan influir en la evolución.

Sería importante realizar estudios sobre marcadores moleculares en relación con la displasia epitelial.

P13: ¿EXISTE ACTUALMENTE ALGÚN MARCADOR MOLECULAR CAPAZ DE PREDECIR LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE UNA LEUCOPLASIA?

Las leucoplasias orales evidentes desde el punto de vista clínico como placas blancas de la mucosa oral, pueden acompañarse de alteraciones en el epitelio adyacente, más allá de la propia leucoplasia a una extensión variable, con aspecto absolutamente normal desde el punto de vista clínico e histopatológico. El diagnóstico de estos epitelios premalignos de apariencia normal solo podría hacerse por el análisis molecular de marcadores que *a priori* se conoce que están implicados en el proceso de transformación maligna.

Un programa de cribado que se centre no solo en el diagnóstico de la lesión cancerígena sino también en la detección de cambios malignos en lesiones previas ha sido ampliamente estudiado en otras áreas médicas (cáncer de cuello uterino); no obstante, la aparición de nuevas técnicas moleculares ha renovado de cierta forma el interés por la citología oral y la posible detección de marcadores moleculares capaces de predecir el potencial de evolución a cáncer de una lesión precancerosa.

Las principales características de los métodos pronósticos aquí revisados son las siguientes:

- Necesario de intervención previa para poder realizar la prueba pronóstica (citología por raspado, biopsia de la lesión precancerosa o muestras de contenido salival).
- Debe ser una prueba específicamente desarrollada, al menos, para la mejora en la detección de lesiones con alto riesgo de malignización de la mucosa oral.
- Debe mejorar los índices pronósticos alcanzados con la histopatología del tejido.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Para evaluar la capacidad pronóstica de una prueba se utilizan distintos parámetros (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, cociente de probabilidad (ratio likelihood) positivo y negativo). La forma de cálculo y el significado de estos indicadores, fundamentales en la evaluación de cualquier prueba diagnóstica se explican en la pregunta P4.

Los marcadores mejor caracterizados para determinar el futuro y el desarrollo del cáncer en las lesiones premalignas orales se pueden dividir en:

- Marcadores genómicos, incluyendo el contenido de ADN (ploidía), aberraciones cromosómicas (pérdida

o ganancia alélica) y los cambios en la expresión de oncogenes y genes supresores de tumor (p53).

- Marcadores de proliferación.
- Marcadores de diferenciación (queratinas y antígenos de carbohidratos).

Para la detección de estos marcadores moleculares se emplean técnicas de tipo citogenéticas/citogenéticas moleculares que se describen a continuación:

- **MSI:** Inestabilidad de microsatélites. La inestabilidad en microsatélites (MSI) es una situación en la cual la longitud de un microsatélite ha aumentado o disminuido en la línea germinal. Esta variación implica un cambio somático en la talla del microsatélite. Los microsatélites son particularmente susceptibles a errores en la replicación, debido a que su estructura repetitiva propicia que la ADN polimerasa se equivoque al copiar la hebra molde del ADN (1).
- **LOH:** Pérdida de heterocigosidad. Proceso importante en la inestabilidad cromosómica ya que conlleva la inactivación de genes supresores. Esta anomalía, en concreto en los brazos 3p y 9p, ha sido asociada como posible marcador predictor de alto riesgo de malignidad de una lesión (2,3). No obstante, si a estas anomalías de los brazos 3p y 9p le añadimos la pérdida en alguno de estos cromosomas 4q, 8p, 11q, 13q y 17p, el OR se eleva, por lo que el grado de riesgo de malignización de la lesión es aún mayor (4).
- **Ploidía del ADN:** La ploidía indica la cantidad de cromosomas que tiene una célula. Las células normales son diploides y duplican su carga de ADN, haciéndose tetraploides para repartir una cantidad diplode de ADN a cada una de sus células hijas. Este proceso de reparto cromosómico puede presentar alteraciones. Una célula puede duplicar su carga de ADN sin dividirse, convirtiéndose en una célula tetraploide, pudiendo repetirse este error en la misma célula, convirtiéndose en octaploide, y sucesivamente, en una célula poliploide. Por otra parte, una célula podría dividir asimétricamente su ADN, no donando una carga similar a cada célula hija, apareciendo células aneuploides. La existencia de alteraciones en la carga o reparto normal del ADN de las células (alteraciones en la ploidía del ADN) implica la posibilidad de activación de oncogenes o la pérdida de función de genes supresores tumorales. El incremento de la tasa de proliferación celular ligado al proceso de transformación maligna conlleva un efecto, denominado inestabilidad genómica, que implica un incremento del riesgo de adquisición de alteraciones cromosómicas y moleculares que predisponen al cáncer, entre las que se encuentran las alteraciones en la ploidía del ADN (5).

El estado de ploidía del ADN se puede medir mediante citometría de flujo (FCM- ADN) o citometría de imagen (ICM- ADN). La mayoría de los estudios publicados concuerdan en que la citometría de imagen es una prueba con una mayor sensibilidad y especificidad que la citometría de flujo, en la detección de células aneuploides en tejidos displásicos con riesgo de progresión cancerígena (5-7).

- **MPLA:** es una sonda múltiple de ligadura dependiente amplificadora utilizada como medida de alteraciones cromosómicas numéricas, con ganancias y pérdidas de hasta 40 localizaciones puntuales en una PCR simple, lo que permite un análisis cuantitativo de los números de copias de cromosomas múltiples. Solo un estudio ha empleado esta técnica en la detección de marcadores moleculares predictivos de malignidad obteniendo resultados significativos (5).
- Otras técnicas combinadas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (8), técnicas de metilación en PCR, técnicas de hibridación con amplificación del ADN para la detección del virus papiloma humano (9), técnicas inmunohistoquímicas para la detección de mutaciones puntuales en p53, pRB como marcadores neoplásicos específicos (10), de citoqueratinas como la CK8 y CK18 (11,12) son otros de los estudios llevados a cabo con el objetivo de detectar un marcador molecular capaz de predecir el grado de malignización de una lesión oral.

Los artículos evaluados se pueden ver en la Tabla P13-1, en el Anexo 3 del presente documento.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

De los marcadores moleculares estudiados hasta ahora en la literatura científica, no hay un consenso adecuado sobre cual ha de ser el marcador molecular predictivo ideal para la evaluación del riesgo de evolución a cáncer de la leucoplasia oral. No hay ningún método pronóstico descrito hasta la actualidad que sea de aplicación fiable en la rutina diaria. **Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La evidencia actual es limitada en relación a los marcadores moleculares que sean capaces de predecir el riesgo de malignización de una leucoplasia oral, por lo que se requieren estudios prospectivos a largo plazo que analicen marcadores moleculares específicos fiables al respecto con resultados que confirmen estas primeras impresiones.

P14: ¿LA EXÉRESIS QUIRÚRGICA COMPLETA INFLUYE SOBRE EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL.

El tratamiento de la leucoplasia es controvertido. Por lo general son lesiones asintomáticas, pero presentan una tendencia a la transformación maligna, por lo tanto el objetivo del tratamiento es prevenir esta transformación maligna. La tasa anual de transformación de la leucoplasia a cáncer varía ampliamente según diferentes estudios y poblaciones, cifrándola recientemente en una tasa media de 1,36% (1).

El tratamiento de las leucoplasias se ha abordado mediante diferentes métodos, principalmente divididos en los quirúrgicos y los no quirúrgicos o tratamientos médicos.

Entre los tratamientos quirúrgicos, existen diferentes técnicas, debido a que todas presentan unas ventajas e inconvenientes que van a condicionar su elección.

- Escisión quirúrgica con bisturí frío.
- La eliminación mediante la electrocoagulación.
- La destrucción selectiva de los tejidos mediante temperaturas de congelación en la criocirugía.
- La eliminación con Láser, existiendo diferentes tipos, de los cuales los más utilizados son:
 - Láser de dióxido de carbono (CO₂) a modo de escisión o vaporización. Energía a una longitud de onda de 10.6 µm.
 - Láser de Nd:YAG, longitud de onda 1064 nm.
 - Laser KTP, longitud de onda 532nm.
 - Crioterapia Láser de Er:YAG, longitud de onda 2,94 µm (2940nm) (2,3).

Las dos técnicas más utilizadas en el tratamiento quirúrgico de las lesiones de leucoplasia oral son la cirugía con bisturí frío y el láser en sus diferentes modalidades. Hay que conocer sus utilidades y sus limitaciones. La elección de la técnica está condicionada por el tamaño y localización de la lesión y por el estado general del paciente.

La escisión quirúrgica con bisturí frío en lesiones muy extensas puede producir una alta morbilidad, formación de cicatrices y daño de estructuras adyacentes, sin embargo se puede realizar el estudio histológico de la muestra. Por lo tanto no estará indicada en lesiones extensas o en ciertas localizaciones anatómicas de difícil abordaje en las que se produciría una gran morbilidad por la presencia de cicatrices.

Las otras técnicas quirúrgicas como la criocirugía y la vaporización con láser de CO₂ no permiten realizar el es-

tudio histológico de la muestra, sin embargo, la vaporación con láser produce menos distorsión tisular al existir una curación por segunda intención, estando indicada en lesiones amplias o en las situadas en localizaciones anatómicas de difícil abordaje, requiriendo previamente una biopsia.

Como ya hemos indicado antes, el objetivo del tratamiento de las leucoplasias sería evitar o disminuir la transformación maligna. Pero el comportamiento biológico de estas lesiones es variable, y no conocemos que lesiones pueden permanecer sin cambios, progresar, cambiar a malignidad o incluso regresar (3). Ante esto, se plantea la pregunta ¿debemos tratar las leucoplasias? Y ¿la exéresis completa va a eliminar o disminuir el riesgo de transformación maligna?

La hipótesis de trabajo sería que, al eliminar completamente la lesión eliminamos o disminuimos la posibilidad de su transformación maligna.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Los diferentes estudios confirman que no existe una evidencia clara que el tratamiento quirúrgico prevenga completamente la malignización de las leucoplasias orales (LO) (4).

Así estudios como los de Kuribayashi *y cols.* 2012 (5) sobre 52 pacientes con leucoplasia oral tratados todos con exéresis quirúrgica de toda la lesión y tras un periodo de seguimiento de 6 a 89 meses (media de 31 meses), observaron una tasa de recidiva del 15.1% y de malignización del 1.9%, concluyendo que la eliminación de la lesión no elimina por completo el riesgo de transformación maligna.

Sin embargo, el metaanálisis realizado por Mehanna *y cols* (6) indica que aunque no se elimina el riesgo de malignización, sí que lo disminuye a más de la mitad, y que esta falta de eliminación completa justifica la necesidad de revisiones periódicas en estos pacientes, debido al alto índice de recidivas observado (hasta un 35%). Hay que señalar que los pacientes que no se sometieron a exéresis quirúrgica, presentaban una mayor tasa de transformación maligna comparados con los pacientes que fueron sometidos al tratamiento quirúrgico (14,6% vs 5,4% con $p=.003$), pero hay que tener en cuenta que en este estudio se excluyeron las leucoplasias sin displasia.

Sabemos que no todas las leucoplasias orales tienen el mismo comportamiento biológico. La gran mayoría de las LO son lesiones localizadas y siguen una evolución

benigna. Sin embargo, un pequeño grupo de estas lesiones sufren cambios de displasia epitelial y pueden evolucionar hacia un carcinoma. Este grupo de leucoplasias se comportan como lesiones dinámicas, más que lesiones estables y deberían ser tratadas con mayor agresividad.

La dificultad se encuentra en predecir que leucoplasias van a tener este comportamiento dinámico más agresivo. Algunos autores han observado varios factores de riesgo que pueden influir en esta progresión, como el sexo femenino, ausencia de hábito tabáquico, la larga duración de la LO, tamaño $>200\text{mm}^2$, el tipo clínico no homogéneo y fundamentalmente la presencia de cambios displásicos (1,7). La evidencia de cómo influyen estos factores de riesgo en la transformación maligna es escasa, además se han publicado casos de transformaciones maligna de la LO en pacientes sin factores de riesgo, indicando que la malignización puede estar sometida a otros factores desconocidos en la actualidad (1).

Con esto, la siguiente pregunta que nos plantearíamos es si debemos tratar a todos los pacientes con LO de la misma manera, es decir si la elección de la eliminación debe de ser la misma para todos los tipos de LO. Existe controversia de como los factores de riesgo de malignización influyen en la elección del tratamiento.

En la revisión de Kumar *y cols.* en 2012 (4) indican que es más seguro tratar quirúrgicamente todos los tipos de leucoplasia, con independencia del grado de displasia epitelial, incluso aunque no exista una evidencia clara de que el tratamiento previene la malignización.

Balasundaram *y cols.* (7) En su revisión bibliográfica, si que hacen distinción entre las diferentes LO según los factores de riesgo que presenten. Ellos recomiendan que en los pacientes que presentan leucoplasia sin displasia o con displasia leve la elección del tratamiento quirúrgico, frente a la vigilancia, está condicionada por la localización de la lesión (localización en áreas de alto riesgo, frente a las de bajo riesgo) y por el tipo clínico (homogéneas, frente a no homogéneas), pudiendo vigilarse las lesiones sin displasia o displasia leve sin otros factores de riesgo. Las lesiones que muestran displasia moderada o severa o displasia leve en localizaciones de alto riesgo de malignización son las que están sometidas a más debate con respecto a cómo actuar frente a ellas, y recomiendan en estas lesiones, que mientras no existan otros marcadores de riesgo de evolución a la malignidad, se debe de asumir que son lesiones potencialmente malignas y deberían ser eliminadas quirúrgicamente, pero debido a la presencia de recurrencias es necesario el seguimiento clínico después de la cirugía.

Otro de los factores que se ha observado influye en el éxito del tratamiento quirúrgico, es la realización de una técnica adecuada. Kuribayashi *y cols.* 2012 (8) en su es-

tudio sobre 52 pacientes con leucoplasia oral tratados con exéresis quirúrgica de toda la lesión observaron que los factores de riesgo que aumentan la tasa de recidiva fueron la localización de las lesiones en encía, la poca extensión de los márgenes de seguridad (<3mm) y la presencia de lesiones de leucoplasia en los márgenes de resección (márgenes positivos, independientemente del grado de displasia epitelial). Hay que señalar que las leucoplasias no homogéneas, son lesiones con márgenes más difíciles de determinar, y que las lesiones que afectan áreas extensas de la mucosa, son más difíciles de manejar, constituyendo un reto en el tratamiento. La amplitud de la escisión quirúrgica (en extensión y profundidad), por lo tanto, influye en la tasa de recidivas y en la tasa de transformación maligna. Esta extensión suele ser amplia en las displasias graves y carcinoma in situ, pero a veces es insuficiente en el tratamiento de las leucoplasias con displasias leves o sin displasias epiteliales.

Esto fue comprobado en un estudio realizado por Zhang L y cols. 2001 (9) en 66 biopsias de lesiones con displasia epitelial leve o moderada a los que divide en dos grupos: pacientes no tratados (25/66) y los tratados a los que se les realizó una eliminación completa de la lesión (41/66) (el tratamiento incluía cirugía, láser y 6 pacientes tratados con bleomicina). Posteriormente observaron que 20 pacientes tratados evolucionaron hacia la progresión a malignidad y se propusieron estudiar los perfiles genéticos de las lesiones, mediante la determinación de la pérdida de heterocigosidad (LOH) para valorar si se había realizado una eliminación completa de la lesión o no. Observaron que 17 pacientes, si presentan el mismo perfil molecular que la lesión inicial (la LOH:18 locis en siete cromosomas), indicando que la técnica quirúrgica fue insuficiente. Así mismo, ocho de estos pacientes habían tenido una valoración clínica de eliminación completa de la lesión, mostrando que la inspección clínica, en ocasiones, no es exacta en la valoración del éxito del tratamiento.

Hay estudios que señalan diferencias en los resultados del tratamiento quirúrgico según las técnicas de abordaje. Ishii et al (2) en 2002 evalúan a pacientes tratados con láser de diferentes tipos (Láser de CO₂, Láser Nd:YAG, y KTP láser) observando un 29% de recurrencias (24/82 lesiones) y un 1,2% de transformación maligna (1/82 lesiones) semejantes a estudios previos, con una buena curación y sin complicaciones. Sin embargo en este estudio no todos los pacientes tratados tenían una biopsia previa.

Schwarz y cols. 2005 (10) realizan un ensayo clínico comparando la eficacia del láser CO₂ con el Er:YAG en 10 pacientes durante un periodo de seguimiento de 24-

92 semanas, observando una mejoría-resolución en todos los pacientes con superioridad para el láser de CO₂. Hay que tener en cuenta las limitaciones que presenta este estudio.

Deppe y cols 2012 (11) realizan un estudio prospectivo en pacientes con liquen plano erosivo y pacientes con leucoplasias a los que se les analiza dos nuevos modos de aplicación de láser de CO₂ para la vaporización de la lesión; con escáner tanto a modo continuo como a super-pulso, y lo comparan con el modo continuo no focalizado sin escáner, valorando los resultados en la disminución de la tasa de recidiva. No observan resultados superiores con el escáner, indicando que puede ser debido a que el calor generado actúa a mayor profundidad en la aplicación convencional sin escáner y las nuevas modalidades de aplicación presentan menor profundidad de penetración.

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

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

En un estudio retrospectivo que publicaron Holmstrup y cols en 2005 (12) recogieron 269 lesiones en 236 pacientes incluyendo un 70% de leucoplasias homogéneas, un 25% no homogéneas, y un 5% de eritroplasias. Un total de 94 lesiones fueron eliminadas quirúrgicamente (41% leucoplasias homogéneas, 49% no homogéneas y 9% eritroplasias) y 175 lesiones no recibieron tratamiento quirúrgico (85% leucoplasias homogéneas, 11% leucoplasias no homogéneas, 3% eritroplasias). En la evolución observaron una tasa de transformación maligna en el 12% de los pacientes tratados quirúrgicamente, frente al 4% de los no tratados, indicando que la cirugía no disminuyó el riesgo de transformación. Observaron como factores de riesgo hacia la malignidad el tipo de lesión (leucoplasias no homogéneas, Odds ratio 7) y el tamaño (>200mm², Odds ratio 5,4), no influyendo el tratamiento quirúrgico de las lesiones ni otras variables estudiadas. Hay que tener en cuenta que los grupos no fueron aleatorizados, presentando mayores factores de riesgo las leucoplasias sometidas a cirugía (pacientes con evidencia de displasia epitelial y localización de la lesión en la cara ventral/lateral de la lengua o en la región sublingual).

Arduino et al (13) en un estudio retrospectivo de 207 pa-

cientes diagnosticados histológicamente de displasia epitelial (excluidos los pacientes con liquen plano y carcinoma), divididos en dos grupos según habían recibido tratamiento quirúrgico (con bisturí, laser o crioterapia) o sin tratamiento quirúrgico y con un seguimiento mínimo de 12 meses observaron, que el 39,4% de las lesiones desaparecieron, el 26,6% permanecieron estables, y el 34% presentaron nuevos cambios de displasias epiteliales, pero no observaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo no tratado. Solo observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de recurrencias de las lesiones, si los pacientes seguían con los factores de riesgo del alcohol y el tabaco. Hay que tener en cuenta que solo incluye pacientes con displasia y que no fue un estudio aleatorizado.

Entre los estudios que tampoco observan diferencias en la tasa de transformación maligna entre los pacientes tratados con diferentes técnicas y los no tratados están los trabajos de Saito y cols en 2001 (3) y Einhorn y cols (7), sin embargo al igual que otros autores concluyen que la eliminación completa de la leucoplasia detecta cánceres que fueron indetectados mediante la biopsia incisional.

Hay que señalar las limitaciones de estos estudios ya observadas por Lodi y Porter (3) tras realizar una revisión sobre el tratamiento de los pacientes con leucoplasia, detectando, que la mayoría de los estudios son estudios de seguimiento (observacionales) retrospectivos y los resultados son difícilmente comparables por las diferencias en el diagnóstico y criterios de inclusión, periodos de seguimiento, características de los pacientes, y técnicas quirúrgicas empleadas, haciendo difícil las conclusiones. Balasundaram y cols (7) indican también la ausencia de ensayos clínicos.

Los artículos evaluados pueden verse en la Tabla P14-1, en el Anexo 3 del presente documento.

ELABORACION DE LAS CONCLUSIONES

Existe una falta de evidencia científica, que recomiende claramente que la eliminación quirúrgica de las lesiones de leucoplasia, evita su transformación maligna.

Hasta que exista una mayor evidencia científica, la recomendación de la eliminación quirúrgica de las leucoplasias, es la más apoyada.

La escisión quirúrgica de toda la lesión no elimina completamente el riesgo de malignidad, por lo que la vigilancia de estos pacientes es necesaria.

Se requiere una intervención adecuada con una buena técnica quirúrgica, tanto en extensión, como en profundidad. Los trabajos sobre el tema son sobre todo estudios de

seguimiento retrospectivos observacionales y expresan muchos sesgos, fundamentalmente por la falta de aleatorización de los grupos.

La mitad de los estudios (serie de casos y revisiones bibliográficas) presentan un nivel de evidencia 3 y un grado de recomendación D y la otra mitad son estudios de cohortes con un nivel de evidencia 2+ con un grado de recomendación C. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACION FUTURA

La realización de estudios prospectivos con grupos más homogéneos y ensayos clínicos. La realización de protocolos de actuación. La vigilancia molecular de la eficacia del tratamiento y la evolución.

P15: ¿EL CESE EN EL CONSUMO DE TABACO Y/O ALCOHOL ES UN ELEMENTO INDISPENSABLE EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCOPLASIA ORAL?

Esta pregunta aborda cómo responden las leucoplasias orales al abandono de uno de sus principales factores etiológicos, cual es el consumo de tabaco, así como a otro factor etiológico que también se ha relacionado con el desarrollo de esta lesión, el consumo de alcohol. La pregunta es trascendente ya que de ser su respuesta afirmativa, con evidencia científica de alta calidad, un número considerable de leucoplasias orales se beneficiaría de una intervención terapéutica aparentemente simple, cual es el cese de estos hábitos.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

En líneas generales los trabajos que se han aportado para la revisión bibliográfica y la resolución de esta pregunta PICO no abordan directamente este problema y en consecuencia no aportan evidencia científica (1,3,6,8,9,11-13-16,18). Existe cinco estudios que aportan evidencia científica de calidad alta (++) (2,4,5,7,10,17). En todos ellos se ha demostrado que el cese del hábito tabáquico conlleva un número significativo de pacientes en los que desaparece la lesión, en comparación con los grupos de enfermos que no abandonaron el consumo de tabaco. De todos estos estudios, solo uno (7) hace referencia explícita al cese del consumo de alcohol (cerveza), no encontrando una asociación significativa entre el abandono del consumo alcohólico y la desaparición de la lesión. Por otra parte, este estudio está realizado en población keniana y se ignora si sus resultados podrían ser extrapolables a la población española. Además en el diseño, solo se considera el abandono del consumo de cerveza sin tener en consideración al consumo de otras bebidas alcohólicas. Un estudio (17) aportó una evidencia científica de calidad alta (++) aunque en la muestra mezcló, junto a las leucoplasias (mayoritarias en la serie) un pequeño número de eritroplasias.

Los artículos evaluados pueden verse en la Tabla P15-1, en el Anexo 3 del presente documento.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

La evidencia científica aconseja que los pacientes fumadores que consumen tabaco abandonen el consumo como primera medida terapéutica. Con ello hay altas probabilidades de desaparición de la lesión. No hay evidencia suficiente que aconseje la supresión del consumo

de alcohol en el tratamiento de la leucoplasia oral. **Nivel de evidencia 3 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE FUTURA INVESTIGACIÓN

Es necesario establecer estudios específicamente diseñados para comparar la tasa de desaparición de leucoplasias asociadas que aparecen en pacientes consumidores de alcohol después de abandonar el hábito.

P16 ¿EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO MÉDICO PARA LA LEUCOPLASIA ORAL QUE DISMINUYA EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA?

El principal objetivo en el tratamiento de la leucoplasia oral es la disminución o eliminación de la posibilidad de sufrir un carcinoma oral de células escamosas (1). Otros objetivos secundarios son la desaparición de las lesiones o su reducción de tamaño, o incluso el cambio de aspecto clínico.

Existen multitud de tratamientos, tanto quirúrgicos, como médicos, que se han utilizado para tratar la leucoplasia oral (1,2).

Los principales tratamientos médicos utilizados en la leucoplasia oral se basan en tres funciones principales:

- Antioxidantes: múltiples vitaminas y derivados se han utilizado en el tratamiento de la leucoplasia oral. Estos tratamientos se han utilizado de manera tópica o sistémica y existen estudios que administran varios antioxidantes. Entre estos antioxidantes cabe destacar los siguientes:
 - Carotenoides
Los carotenoides son un grupo de moléculas hidrofóbicas con capacidad antioxidante.
 - Beta-caroteno (precursor de vit. A)
Su función se basa en la unión del beta-caroteno con el oxígeno, lo que da lugar a una molécula muy inestable que es capaz de disminuir el daño de los radicales libres (2). Además, este efecto podría ser mayor en pacientes fumadores con leucoplasia oral, ya que presentarían unos niveles de concentración sérica menores (3,4).
 - Licopeno
Es un carotenoide sin acción precursora de la vitamina A. Su efecto antioxidante se basa en la gran capacidad que tiene por unirse al oxígeno. Se ha descrito una relación positiva entre el consumo de licopeno y una reducción del riesgo de tener enfermedades degenerativas o cardiovasculares causadas por radicales libres (2).
 - Ácido ascórbico (vit. C)
Su uso se basa en la capacidad que tiene el ác. Ascórbico por reaccionar con el superóxido que produce la célula en los procesos metabólicos e inhibirlo, lo que inhibe a su vez la formación de nitrosaminas durante la digestión de las proteínas y ayuda a evitar el daño en el ADN y las proteínas celulares. No existe ningún estudio que asocie la toma de ac. Ascórbico solo en casos de leucoplasia oral.

- Inhibición de proliferación epitelial: Incluyen a la vitamina A y derivados (retinoides) o análogos que tienen la capacidad de actuar como la vit A. Su acción se basa en la capacidad que tienen para inhibir la proliferación epitelial y la queratinización.
- Terapia fotodinámica: Es una técnica que se ha extendido en los últimos años (5). Se basa en una reacción fotoquímica en frío que da lugar al daño de diferentes estructuras celulares. Para llevarse a cabo precisa de 3 elementos: un fármaco fotosensibilizante, que se puede administrar de manera sistémica o tópica, oxígeno y luz de baja potencia. Cada elemento fotosensibilizante requiere de una longitud de onda específica para producir su efecto. La destrucción del tejido se basa en una oxidación radical.

Además de estos tratamientos, se han descrito otros 1 como: bleomicina, té (6,7) o antiinflamatorios.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

De los 49 artículos obtenidos de la búsqueda bibliográfica, hemos seleccionado los de mayor calidad y que abordan de manera directa nuestra duda clínica (16 artículos) (1,5,7-20) (Tabla P16-1, Anexo 3).

En estos 16 artículos tenemos diferentes niveles de evidencia y hemos tomamos como punto de partida la revisión sistemática Cochrane que realizaron Lodi *y cols.* (1) en 2006. En este trabajo, los autores tienen por objetivo comparar a los pacientes que han sido sometidos a un tratamiento activo (médico o quirúrgico) de leucoplasia oral con un grupo control o placebo.

Estos autores demuestran que no existe ningún tratamiento que haya demostrado ser eficaz en la prevención del cáncer oral en pacientes con leucoplasia (1).

Dada la variedad de tratamientos médicos propuestos para el manejo de la leucoplasia oral, haremos diferentes secciones:

Beta-caroteno

Lodi *y cols.* (1) en 2006, incluyeron un trabajo que analizaba la respuesta al tratamiento con beta-carotenos sistémicos sin encontrar ninguna asociación con una disminución en la capacidad de transformación maligna de la leucoplasia oral.

En relación a la disminución del tamaño de las lesiones se incluyeron 2 estudios con carotenoides, uno con tra-

tamiento con beta-carotenos y el otro con Licopeno y ven que al comparar con el grupo control encuentran un riesgo relativo (RR) 0,69.

Papadimitrakopoulou *y cols.* (8) en 2009 publicaron un estudio en el que corroboran que la toma diaria de beta-caroteno (50 mg) junto con palmitato de retinol (25.000U/día) se asoció a una mejoría clínica en el 48,1% de las lesiones, aunque no se reconoció una menor posibilidad de padecer cáncer a los 5 años, comparado con palmitato de retinol solo o ácido retinoico 13-*cis*.

En 2015, Nagao *y cols.* (9) han publicado un ensayo clínico aleatorizado en el que someten a un grupo de 23 pacientes a una dosis de beta-caroteno (10 mg/día) junto con vit C (500 mg/día) de manera diaria durante 12 meses y lo comparan con un grupo control (50 mg/día), sin encontrar cambios estadísticamente significativos en el aspecto de las lesiones entre ambos grupos. Tras esta primera parte, someten a los pacientes a controles periódicos durante 4 años más, hasta sumar 60 meses de control, para valorar la capacidad de transformación maligna, sin encontrar diferencias entre ambos grupos.

Licopeno

En el trabajo de Lodi *y cols.* (1) de 2006, incluyen un estudio clínico aleatorizado a doble ciego sobre la efectividad del Licopeno a alta concentración (8mg) o baja concentración (4mg) en el tratamiento de leucoplasia oral. En este trabajo se demostró que el uso y dosis de Licopeno estaba relacionado con una mejoría en el aspecto clínico (tamaño) y el grado histológico de las lesiones. En este estudio el tratamiento fue de 3 meses y el seguimiento de 2 meses más. Aunque como señala Zarkewska (10) en su revisión crítica de este estudio, posee algunos problemas metodológicos que obligan a confirmar estos datos con otros ensayos siguiendo la guía CONSORT.

Retinoides

En el trabajo de Lodi *y cols.* (1) analizan 5 ensayos sobre el uso tópico y sistémico de la vitamina A o retinoides y señalan que existe un beneficio significativo en relación a la mejoría clínica de la leucoplasia oral (RR= 0,69; 95% CI 0,50 a 0,96) e histopatológica (RR=0,51; 95% CI 0,32 a 0,81).

En los últimos años se han publicado 5 estudios clínicos sobre la eficacia de la vitamina A y derivados o análogos en el tratamiento de la leucoplasia oral (8,11-15).

Dos estudios fueron realizados por el mismo grupo de investigación. En el primer estudio (8), analizan el efecto

del palmitato de retinol solo o asociado a beta-caroteno y el ácido retinoico 13-*cis* en relación a la mejora clínica y desarrollo de un carcinoma oral de células escamosas a los 5 años. Obtuvieron unas tasas de respuesta a los 3 meses de entre un 20% a un 48,1%, pero no reconocieron una correlación entre este hecho y la ausencia de desarrollar un carcinoma oral.

El segundo estudio (11) (William *y cols.* 2009), analiza el efecto del fenretinide (900 mg/2 veces día) a altas dosis durante 12 semanas, obteniendo una mejoría del aspecto clínico en menos del 20% de los casos.

Poveda-Roda *y cols.* (12) en 2010, realizaron un estudio descriptivo, sobre la eficacia de diferentes retinoides y vías de administración, en 17 pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa. Estos autores obtuvieron la misma tasa de mejoría (38,8%), como de empeoramiento de las lesiones (progresión del cuadro), mientras que un 22,4% no sufrieron cambios clínicos.

Por último, existen 2 estudios que analizan la efectividad de diferentes retinoides a largo plazo en los pacientes con leucoplasia oral (13,14). En el trabajo de Chiesa *y cols.* (13) se analiza el efecto del fenretinide 100mg/día durante 1 año en los pacientes que se les ha realizado tratamiento quirúrgico de leucoplasia oral en relación a un grupo control. Se obtuvo un efecto protector contra las recurrencias y la aparición de nuevas lesiones que duró 19 meses y la prevención de eventos neoplásicos primarios duró 25 meses. Scardina *y cols.* (14) en 2006, evaluaron el efecto de la isotretinoína tópica a diferentes concentraciones, obteniendo resultados positivos (mejoría clínica) hasta en el 85% de los pacientes analizados.

Ácido ascórbico (Vitamina C)

No existen estudios que analicen el efecto del ácido ascórbico únicamente en el tratamiento de la leucoplasia oral. Nagao *y cols.* (9) en 2015, refieren que la ingesta de 500 mg de vit C, asociado a 10 mg de beta-caroteno no es eficaz ni en la mejoría clínica, ni en la reducción de la posibilidad de sufrir un cáncer oral a largo plazo (5 años).

Terapia fotodinámica

Existen varios trabajos (8,15-18). Recientemente Vohra *y cols.* (8) han publicado una revisión sistematizada sobre la eficacia de la terapia fotodinámica en las lesiones premalignas. Estos autores incluyen 13 estudios en los que se engloban diferentes lesiones, incluyendo leucoplasia oral, eritroplasia e hiperplasia verrugosa. Los resultados clínicos se categorizaron en respuesta completa, parcial o no respuesta, obteniendo un grado de respuesta com-

pleta del 27-100% de los casos, respuesta parcial 5-50% y no respuesta 0-25%. El grado de recurrencia fue de entre un 0-36%. Por ello estos autores concluyen que la terapia fotodinámica puede ser una alternativa en el tratamiento de las lesiones premalignas. Lo que hasta ahora se desconoce es si la terapia fotodinámica tiene la capacidad de reducir la tasa de transformación maligna de la leucoplasia oral.

Otros tratamientos

Existen varios estudios que analizan otros tratamientos médicos para la leucoplasia oral, entre ellos el publicado por Halder *y cols.* (7) en 2005, donde analizan la influencia del te negro y su relación con marcadores moleculares pronósticos de la leucoplasia oral (micronuclei y aberraciones nucleares). Se realiza la comparación de estos marcadores antes del estudio y a los 6 meses (micronuclei) y al año (aberraciones nucleares). Estos autores reconocen diferencias significativas entre el momento del inicio del estudio y en los controles sucesivos, así como con el grupo control, pero faltan datos clínicos como tipo de leucoplasia, localización, número de lesiones, factores de riesgo...

Armstrong *y cols.* (19) en 2013 publican un ensayo clínico aleatorizado doble ciego IIb sobre la eficacia del inhibidor concentrado de Bowman-Birk (ICBB), un derivado de la soja que está en estudio como tratamiento preventivo del cáncer. Estos autores demuestran que la aplicación tópica de ICBB 600mg / 2 veces día, no es eficaz en el tratamiento de la leucoplasia oral.

Por último, Papadimitrakopoulou *y cols.* (20) en 2008 publicaron un artículo que demostraba que el celecoxib no es útil en el tratamiento de la leucoplasia oral, sin reconocerse diferencias clínicas o histológicas tras 12 semanas de tratamiento con celecoxib a diferentes concentraciones.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

No existe ningún tratamiento médico para la leucoplasia oral que haya demostrado reducir la tasa de transformación maligna.

Algunos tratamientos, como los retinoides y derivados de la vitamina A, han demostrado cierto grado de efectividad en relación a la mejora clínica de las lesiones de leucoplasia oral. **Nivel de evidencia 1++ – Grado de recomendación A.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Hacen falta más estudios prospectivos y a largo plazo para poder valorar el aspecto más importante del tratamiento de la leucoplasia oral, la capacidad de reducir el riesgo de transformación hacia un carcinoma oral de células escamosas.

P17 ¿CUÁL DEBE SER EL SEGUIMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE DIAGNOSTICADO Y TRATADO DE LEUCOPLASIA ORAL?

La leucoplasia oral es un trastorno oral potencialmente maligno (1). Por ello, es importante realizar controles periódicos en los pacientes que la sufren, para poder detectar su posible transformación maligna hacia un carcinoma oral de células escamosas en un estadio temprano.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que este seguimiento, requiere de una inversión en tiempo y dinero por parte de los gestores de los servicios sanitarios.

Teniendo en cuenta estas circunstancias, todavía a día de hoy hace falta conocer la mejor actuación clínica y con un coste-beneficio mayor, tanto para los pacientes, como para los servicios sanitarios.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Al analizar la bibliografía existente (2-11), hemos constatado que no existen estudios que comparen diferentes protocolos de seguimiento en los pacientes con leucoplasia oral y lo relacionen con la tasa de transformación maligna o supervivencia.

Los únicos artículos incluidos en el análisis son tres revisiones narrativas de la literatura (2-4) y un estudio basado en encuestas realizadas sobre el manejo de trastornos orales potencialmente malignos en Diplomados en Medicina Oral por la Academia Americana de Medicina Oral (5). En la Tabla P17-1 (Anexo 3) se presentan las principales características de los estudios incluidos y su nivel de evidencia.

El resto de artículos, han sido excluidos por no ayudar a contestar a la pregunta planteada (6-11). En la Tabla P17-2 (Anexo 3) se exponen los motivos de exclusión.

En el estudio realizado por Epstein *y cols.* (5), se analizan las respuestas de 65 odontólogos Diplomados en Medicina Oral por la Academia Americana de Medicina Oral. Estos autores preguntan mediante una encuesta multi-respuesta enviada por correo sobre diferentes actuaciones en pacientes diagnosticados de trastornos orales es potencialmente malignos. El 73,8% de los encuestados consideraron que ante lesiones puramente blancas (leucoplasias homogéneas), lo adecuado debería ser realizar revisiones entre una y dos veces al año, mientras que ante lesiones mixtas (leucoplasias no homogéneas), la

mayoría (58,3%) opinaron que estos controles deberían de realizarse entre 3-4 veces al año. Estos datos ponen de manifiesto que el criterio clínico de los profesionales que tratan a estos pacientes es diferente en relación a las lesiones homogéneas con respecto a las no homogéneas.

En el trabajo realizado por Kumar *y cols.* (2), indican que el control de estos pacientes debe ser de por vida, sobre todo cuando las lesiones no son extirpadas en su totalidad. Ellos consideran que para las lesiones de bajo riesgo y que han sido tratadas con éxito, el seguimiento lo puede realizar el odontólogo general, dentro de las revisiones de salud bucodental general. En cambio, en las lesiones que se consideran de alto riesgo, aquellas que se asocian a pacientes no fumadores y mayores de 60 años, lesiones no homogéneas o de gran tamaño ($+200\text{mm}^2$), las que se encuentran en el borde lateral de la lengua y las que muestran displasia epitelial, las revisiones deben de realizarlas especialistas en medicina bucal y estas deben de realizarse con mayor frecuencia.

El Prof. van der Waal, en su revisión de 2014 (3) refiere que no existen factores predictores de la transformación maligna de la leucoplasia oral a nivel individual, no existiendo una verdadera prevención del posible evento neoplásico. Ello obliga a realizar controles periódicos a estos pacientes, aunque no se ha demostrado un mejor pronóstico de los pacientes que se someten a revisiones periódicas. La frecuencia de estos controles dependerá de algunos aspectos clínicos e histopatológicos, como son la extensión y la presencia y grado de displasia. Para este autor, las revisiones deben establecerse cada 3-6 meses de por vida y recomienda que sean realizadas por especialistas y no por odontólogos generales.

Por último, en la revisión realizada por Dionne *y cols.* (4) en 2015, se indica que es importante realizar revisiones periódicas, y que estas deben estar basadas en aspectos clinicopatológicos (aspecto de las lesiones, presencia de displasia), más que en otros criterios.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

Con la bibliografía existente en la literatura las recomendaciones que podemos emitir son de una evidencia científica muy baja, grado de evidencia D (opinión de experto), ya que no existen estudios clínicos que comparen diferentes seguimientos en los pacientes con leucoplasia oral.

Estas recomendaciones indican que el seguimiento de estos pacientes debe ser de por vida y que la frecuencia del mismo dependerá de los factores de riesgo clinicopa-

tológicos asociados a cada lesión/paciente en concreto. Si el paciente y la lesión son de bajo riesgo (homogénea, menor a 2cm², hombre, joven, no displasia epitelial, etc...) con realizar revisiones cada 6-12 meses podría ser suficiente. Pero si el paciente o la lesión muestran características clinicopatológicas que sugirieran que se trata de lesiones de alto riesgo (lesiones no homogéneas, presencia de displasia epitelial, lesiones de gran tamaño, etc...) las revisiones deberían de ser cada 3-6 meses. **Nivel de evidencia 4 – Grado de recomendación D.**

RECOMENDACIONES DE INVESTIGACIÓN FUTURA

En relación a posibles investigaciones futuras, cabe destacar que no existe evidencia científica sobre el protocolo a seguir en pacientes que sufren leucoplasia oral. Este hecho es muy importante, ya que el clínico no dispone a día de hoy de una guía sobre el seguimiento clínico de una patología tan frecuente como es la leucoplasia oral.

Por ello, es de vital importancia realizar estudios clínicos prospectivos bien diseñados que valoren la tasa de transformación maligna y la supervivencia en relación a la frecuencia de los controles realizados. Esto nos ayudaría a saber si existen diferencias entre los pacientes sometidos a un control clínico estricto y los que no.

Además se debería de valorar el coste-beneficio de estas revisiones y si otros métodos de prevención, como el cese de hábitos carcinogénicos (tabaco-alcohol), podrían condicionar las pautas de revisión de estos pacientes.

P18: ¿LA AUTOEXPLORACIÓN BUCAL EN LOS PACIENTES CON LEUCOPLASIA ORAL MEJORA SU PRONÓSTICO?

La autoexploración es una técnica ampliamente desarrollada en la prevención secundaria de múltiples procesos oncológicos, como el cáncer de mama o el melanoma cutáneo (1,2).

La cavidad oral es una región corporal muy accesible, lo que la hace una estructura con la capacidad de beneficiarse de la autoexploración en relación al diagnóstico precoz del cáncer oral y de trastornos orales potencialmente malignos (3).

Las lesiones de leucoplasia oral que sufren una transformación maligna hacia un carcinoma oral de células escamosas, pueden presentar desde el punto de vista clínico algunos cambios, como la presencia de zonas ulceradas, exofíticas o tumorales, de zonas rojas o un aumento en el tamaño de la lesión (4). Estos cambios, en muchos casos no dan sintomatología, lo que hace que el conocimiento de las características de las lesiones presentes y sus posibles cambios por el paciente puedan ser claves en el diagnóstico precoz de estos casos.

Sería interesante comprobar si los pacientes ya diagnosticados de leucoplasia oral se pueden beneficiar de la autoexploración oral en relación a un posible diagnóstico precoz de una transformación maligna. Estos datos deberían de ser comparados con las revisiones periódicas y los controles del aspecto clínico por parte del profesional.

Si la autoexploración oral demostrase ser una técnica útil en la detección precoz de la posible transformación maligna de la leucoplasia oral, se deberían implementar programas de educación para la salud en estos pacientes.

Este hecho repercutiría además, en un menor gasto sanitario, ya que se podrían espaciar los controles periódicos que se deben realizar de estos pacientes.

EVALUACIÓN Y SÍNTESIS DE LA LITERATURA

Al analizar la bibliografía existente no encontramos ningún artículo que aborde de manera directa nuestro propósito, sino que se centran en el diagnóstico precoz del cáncer oral y los trastornos orales potencialmente malignos en pacientes de riesgo (5-10). Ello hace que los resultados de dicho análisis no sirvan para contestar la pregunta clínica de manera directa, sino que puedan ser utilizados como orientativos ante la pregunta que se plantea.

Hemos excluido el trabajo de Mathew *y cols.* (5) (Tabla P18-1, Anexo 3) por la alta posibilidad de sesgo que presenta este estudio. En este estudio se muestra a pacientes adultos con riesgo de padecer un carcinoma oral una técnica de autoexploración y se les indica que deben acudir a consulta si notasen alguna alteración. El problema es que no existe una comparativa de los resultados con un patrón de referencia, por lo que no se permite valorar la prevalencia de falsos negativos de la muestra.

Varios estudios sobre la efectividad de la autoexploración se han venido realizando en población de riesgo (6) y en regiones con una alta incidencia de cáncer oral, como la India (7) (Tabla P18-2, Anexo 3). Los resultados de estos trabajos muestran que la sensibilidad de esta técnica es de entre un 18% y un 33% y la especificidad se sitúa entre un 54% y un 99,9% (6,7). Cabe destacar que en el estudio de Elango *y cols.* (7), las lesiones con menor capacidad de diagnóstico por parte de la autoexploración oral fueron las lesiones blancas, no siendo detectadas en el 87% de los casos.

Existen dos revisiones con metodología Cochrane incluidas en el análisis de la literatura (8,9) (Tabla P18-3, Anexo 3). En ambos casos el objetivo de la revisión es valorar programas de detección precoz del cáncer oral. Cabe destacar que en ninguno de estos dos trabajos se hace referencia a la autoexploración oral, como posible método de detección precoz del cáncer oral.

Por último, el Prof. van der Waal en 2013 (10) (Tabla P18-4, Anexo 3) opina que, la autoexploración podría reducir el tiempo que tarda el paciente en acudir a consulta en caso de tener un carcinoma oral. Ello se debería a una mayor consciencia de la posibilidad de poder padecer un evento neoplásico en la cavidad oral.

ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES

No existen actualmente, evidencias de que la autoexploración pueda sustituir a los controles periódicos en los pacientes que sufren o han sufrido una leucoplasia oral, aunque ello no significa que los pacientes no deban demandar atención médica si notan u observan cualquier cambio en las lesiones que poseen o la aparición de lesiones nuevas. Además, el hecho de que sea un método no invasivo y sencillo de realizar hace que sea fácil de implementar en los pacientes con leucoplasia oral. Lo que es cuestionable es la incorporación de protocolos de autoexploración a estos pacientes. **Nivel de evidencia 2++ – Grado de recomendación B.**

RECOMENDACIÓN DE INVESTIGACIONES FUTURAS

Se necesitan realizar estudios específicos de autoexploración oral en pacientes que padezcan o hayan padecido leucoplasia oral para poder valorar el efecto que pudieran tener en la prevención secundaria del cáncer oral. En este sentido se podría plantear la realización de protocolos en los que se muestre a los pacientes las características de sus lesiones, ya que ello podría ayudar a que la autoexploración sea más eficaz.

§. ANEXOS

ANEXO 1. PREGUNTAS PICO

P1

Problema clínico. ¿Qué tipo de lesiones orales se consideran actualmente como una leucoplasia?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Profesionales clínicos Grupo poblacional estudiado: Adultos (aunque no se da esta patología en edades infantiles)	Comparación lesiones blancas orales	Diagnóstico de leucoplasia
Pregunta Clínica Pico: ¿EN PACIENTES ADULTOS QUÉ TIPO DE LESIONES ORALES SE CONSIDERAN ACTUALMENTE COMO UNA LEUCOPLASIA?		
Tipo de pregunta: DIAGNOSTICO		

P2

Problema clínico. ¿Los pacientes con leucoplasia oral tienen más riesgo de padecer cáncer oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Población adulta	Pacientes con leucoplasia oral frente a pacientes sin leucoplasia oral	Presencia de cáncer oral
Tipo de pregunta: PRONÓSTICO		
Pregunta Clínica Pico: ¿LOS PACIENTES CON LEUCOPLASIA ORAL TIENEN MAS RIESGO DE PADECER UN CANCER ORAL?		

P3

Problema clínico: ¿Es necesario realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo de leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes con diagnóstico provisional de leucoplasia oral	Diagnostico provisional de leucoplasia oral frente a diagnostico definitivo mediante la biopsia de la mucosa	Diagnóstico final de confirmación de leucoplasia
Tipo de pregunta: DIAGNOSTICO		
Pregunta clínica pico: EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LEUCOPLASIA ORAL ES NECESARIA LA BIOPSIA CÓMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DEFINITIVO?		

P4

Problema clínico. ¿Existe actualmente alguna exploración complementaria que mejore el diagnostico clínico convencional de la leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes con diagnóstico clínico de leucoplasia oral	Diagnostico clínico convencional frente a diagnostico clínico con métodos complementarios	DIAGNÓSTICO CERTERO CON ALTO GRADO DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD
TIPO DE PREGUNTA: DIAGNOSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EXISTE ALGÚN MÉTODO CLÍNICO COMPLEMENTARIO QUE MEJORE EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO CONVENCIONAL EN TÉRMINOS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD CON LEUCOPLASIA ORAL?		

P5

Problema clínico. ¿Es la citología por raspado un método útil en el diagnostico de la leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes con diagnóstico clínico de leucoplasia oral	Citología por raspado frente a biopsia incisional	Sensibilidad, especificidad...
TIPO DE PREGUNTA: DIAGNOSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿ES LA CITOLOGÍA POR RASPADO UN MÉTODO DIAGNÓSTICO EN TÉRMINOS DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EQUIVALENTE AL DE LA BIOPSIA PARA EL DIAGNÓSTICO FINAL DE LEUCOPLASIA ORAL?		

P6-1

Problema clínico: Influencia de la edad o el sexo en la transformación maligna de la leucoplasia oral		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Pacientes de más de 60 años frente a pacientes de menos de 60 años.	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LAS LESIONES LEUCOPLÁSICAS ORALES MALIGNIZAN MÁS EN LOS PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS QUE EN LOS DE MENOS EDAD?		

P6-2

Problema clínico. Influencia del genero del paciente en la transformación maligna de la leucoplasia oral		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias en pacientes del sexo femenino frente leucoplasias en pacientes del sexo masculino	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LAS LESIONES LEUCOPLÁSICAS ORALES MALIGNIZAN MÁS EN LAS MUJERES QUE EN LOS HOMBRES?		

P7

Problema clínico. ¿Es el tiempo de evolución un factor relevante en la transformación maligna de la leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias de largo tiempo de evolución (10 años) frente a leucoplasias de menos de ese tiempo	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿ES EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN UN FACTOR RELEVANTE EN LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL?		

P8

Problema clínico. ¿La localización de la leucoplasia influye en su riesgo de transformación maligna?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias localizadas en diferentes lugares de la cavidad oral	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LA LOCALIZACIÓN DE LA LEUCOPLASIA INFLUYE EN SU RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA?		

P9

Problema clínico. ¿Las leucoplasias orales no homogéneas (leucoplasia nodular, eritroleucoplasia y verrugosa) presentan una mayor tasa de transformación maligna que las homogéneas?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias no homogéneas (leucoplasia nodular, verrugosa y eritroleucoplasia) frente a las leucoplasias orales homogéneas	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LAS LEUCOPLASIAS ORALES NO HOMOGÉNEAS (LEUCOPLASIA NODULAR, ERITROLEUCOPLASIA Y VERRUGOSA) PRESENTAN UNA MAYOR TASA DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA QUE LAS HOMOGÉNEAS?		

P10

Problema clínico. ¿Existe un mayor riesgo de que se desarrolle un cáncer oral en pacientes que tienen múltiples leucoplasias?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Presencia de múltiples lesiones (2 o más) frente a presencia de una sola lesión	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EXISTE UN MAYOR RIESGO DE QUE SE DESARROLLE UN CÁNCER ORAL EN PACIENTES QUE TIENEN MÚLTIPLES LEUCOPLASIAS?		

P11

Problema clínico. ¿Es el tamaño de la leucoplasia oral un factor relevante en relación con su transformación maligna?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias de gran tamaño frente a leucoplasias orales pequeñas	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿ES EL TAMAÑO DE LA LEUCOPLASIA ORAL UN FACTOR RELEVANTE EN RELACIÓN CON SU TRANSFORMACIÓN MALIGNA?		

P12

Problema clínico. ¿El grado de displasia epitelial de una leucoplasia oral es un factor predictivo de su transformación maligna?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias sin displasia epitelial o con displasia epitelial leve (bajo grado) frente leucoplasias con displasia moderada o severa (alto grado)	Transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EL GRADO DE DISPLASIA EPITELIAL DE UNA LEUCOPLASIA ORAL ES UN FACTOR PREDICTIVO DE SU TRANSFORMACIÓN MALIGNA?		

P13

Problema clínico. ¿Existe actualmente algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de una leucoplasia?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias que muestran displasia epitelial y expresión de un marcador molecular frente lesiones con displasia que no la muestran	Riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LEUCOPLASIA ORAL EXISTE ALGÚN MARCADOR MOLECULAR PRONÓSTICO DE MALIGNIDAD?		

P14

Problema clínico. ¿La exéresis quirúrgica completa influye sobre el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Pacientes a los que se elimina quirúrgicamente la leucoplasia frente a los que no se les elimina	Riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LA EXÉRESIS QUIRÚRGICA COMPLETA INFLUYE SOBRE EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL?		

P15

Problema clínico. ¿El cese en el consumo de tabaco y/o alcohol es un elemento indispensable en el tratamiento de la leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasia oral en pacientes consumidores de tabaco y/o alcohol frente leucoplasia en pacientes que no consumen tabaco y/o alcohol.	Tratamiento de la leucoplasia oral y riesgo de malignización
TIPO DE PREGUNTA: TERAPEUTICA		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EL CESE EN EL CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL ES UN ELEMENTO INDISPENSABLE EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCOPLASIA ORAL?		

P16

Problema clínico. ¿Existe algún tratamiento médico para la leucoplasia oral que disminuya el riesgo de transformación maligna?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Leucoplasias orales bajo tratamiento médico frente a leucoplasias orales no tratadas medicamente	Riesgo de transformación maligna
TIPO DE PREGUNTA: TERAPEUTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO MÉDICO PARA LA LEUCOPLASIA ORAL QUE DISMINUYA EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA?		

P17

Problema clínico. ¿Cuál debe ser el seguimiento clínico de un paciente diagnosticado y tratado de leucoplasia oral?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Pacientes con leucoplasia oral sometidos a seguimiento periódico frente a los que no lo están	Pronostico de la leucoplasia Supervivencia del carcinoma oral
TIPO DE PREGUNTA: TERAPEUTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿CÚAL DEBE SER EL SEGUIMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE ADULTO CON LEUCOPLASIA ORAL, DAGNÓSTICADA Y TRATADA, PARA LLEGAR HACER UN DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CARCINOMA ORAL, MEDIDO EN SUPERVIVENCIA?		

P18

Problema clínico. ¿La autoexploración bucal en los pacientes con leucoplasia oral mejora su pronóstico?		
Paciente	Intervención/comparación	Resultado
Pacientes diagnosticados de leucoplasia oral	Pacientes con leucoplasia oral que realizan autoexploración bucal frente a los que no la realizan	Pronostico de la leucoplasia Supervivencia del carcinoma oral
TIPO DE PREGUNTA: PRONÓSTICO		
PREGUNTA CLINICA PICO: ¿LA AUTOEXPLORACIÓN BUCAL EN LOS PACIENTES CON LEUCOPLASIA ORAL MEJORA SU PRONÓSTICO?		

ANEXO 2. BIBLIOGRAFIA

ANEXO 2.1. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía CAPÍTULO 4: Metodología

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
2. Sampson M, McGowan J, Cogo E, Grimshaw J, Moher D, Lefebvre C. An evidence-based practice guideline for the peer review of electronic search strategies. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(9):944-52.
3. Del Rio S, Terol J, Martínez LM, Mengibar M. "Gestión del Cambio" Capítulo de Libro Gestión Hospitalaria 5ª Edición Autores Temes, JL; Mengibar, M; Ed Mc Graw Hill. 2011
4. Del Rio S, et al. Rediseño de Procesos y Gestión del Cambio para implantar un modelo corporativo de Sistemas de Información. Revista Fundación Signo Gestión y evaluación de costes sanitarios. 2008;9(2).
5. Harvey G, Loftus-Hills A, Rycroft-Malone J, Titchen A, Kitson A, McCormack B, Seers K. Getting evidence into practice: The role and function of facilitation. *J Adv Nurs.* 2002; 37(6): 577-88.
6. Stetler CB, Legro MW, Rycroft-Malone J, Bowman C, Curran G, Guihan M, Hagedorn H, Pineros S, Wallace CM. Role of "external facilitation" in implementation of research findings: a qualitative evaluation of facilitation experiences in the Veterans Health Administration. *Implement Sci.* 2006;1:23.

Bibliografía del CAPÍTULO 6: Alcance y Objetivos

1. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46:518-39.
2. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-80.
3. 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;18:e19-26.
4. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003;39:770-80.
5. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010;46:423-5.
6. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD010276. doi: 10.1002/14651858.CD010276.pub2.
7. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev Med Chile* 2008;136:1203-8.
8. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig.* 2015.
9. Kalmar JR. Advances in the Detection and Diagnosis of Oral Precancerous and Cancerous Lesions. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2006;18(4):465-82.
10. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013;19:642-59.
11. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45:317-23.
12. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD001829.
13. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51:377-83.

14. Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MI, Ahmed A, Warnakulasuriya S, Javed F. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015;12(1):150-9.
15. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374-403.
16. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45:309-16.
17. Petersen PE. Oral cancer prevention and control –the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009;45:454-60.
18. Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004;10:346-8.
19. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2015. doi: 10.1111/jop.12339. [Epub ahead of print]
20. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47:732-5.

ANEXO 2.2. BIBLIOGRAFÍA PREGUNTAS PICO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

P1: ¿Qué tipo de lesiones orales se consideran actualmente como una leucoplasia?

Estrategia PubMed:

“leukoplakia, oral”[MeSH Terms] AND (definition[All Fields] OR (“classification”[Subheading] OR “classification”[All Fields] OR “classification”[MeSH Terms])) AND (“2009/12/05”[PDat] : “2014/12/03”[PDat])

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº de referencias de PubMed: 31

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND (definition OR classification) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py)

Términos Emtree: Oral leukoplakia

Nº de referencias de Embase: 74

Referencias seleccionadas

- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46:518-39.
- Axéll T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984;12:145-54.
- Axéll 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;25:49-54.
- Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. Second Edition ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1997.
- World Health Organization. World Health Organization classification of Tumours. Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, Barnes L, editors. Pathology & genetics. Head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Press; 2005. p. 177-9.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-80.
- 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;18(1):e19-26.
- van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010;46(6):423-5.
- Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Rajlawat BP, Triantafyllou A, Rogers SN, Lowe D, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012;48(10):969-76.
- Ho MW, Field EA, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN, Steele JC, Triantafyllou A, Woolgar JA, Lowe D, Shaw RJ. Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(7):594-9.

P2: Los pacientes con leucoplasia oral ¿tienen más riesgo de padecer cáncer oral?

Estrategia PubMed:

((“malignant transformation”[All Fields] OR “cancer development”[All Fields] OR “Cell Transformation, Neoplastic”[MAJR]) AND (“Leukoplakia, Oral/pathology”[MAJR] OR “Precancerous Conditions/pathology”[MAJR]) OR “oral leukoplakia”[All Fields] OR “oral potentially malignant disorders”[All Fields]) NOT “gene expression”[MeSH Terms] NOT “biological markers”[MeSH Terms]) AND “humans”[MeSH Terms] AND English[lang]))

Términos MeSH: “Cell Transformation, Neoplastic”, “Leukoplakia, Oral/pathology”, “Precancerous Conditions/pathology”, “gene expression”, “biological markers”

Nº referencias de PubMed: 720

Estrategia Embase:

‘gene expression’/exp OR ‘biological marker’/exp OR ‘precancer’/exp OR ‘cell transformation’/exp OR malignant AND transformation AND (‘leukoplakia’/exp OR ‘oral potentially malignant disorders’ OR opmd) AND (2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: Gene expression, Biological marker, Precancer, Cell transformation, Leukoplakia

Nº de referencias de Embase: 93

Referencias seleccionadas

- Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol.* 2003;39(5):470-5.
- 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.
- Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013;19(7):642-59.
- Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(1):5-14.
- 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;18(1):e19-26.
- Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004;10(6):346-8.
- Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Benner SE, Xu XC, Lee JS, Papadimitrakopoulou VM, Geyer C, Perez C, Martin JW, El-Naggar AK, Lippman SM. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res.* 2000;6(5):1702-10.
- 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;82(11):1871-4.
- Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Tomoyose T, Funaki K, Takano H, Nakamura T, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Relationship Between Epithelial Dysplasia and the Development of Squamous Cell Carcinoma in Oral Leukoplakia. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2002;14(4):197-201.

10. 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;36(1):25-9.
11. 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;10:685.
12. Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, Zhou ZT, Zhang CP. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34773.
13. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. 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;40(9):677-83.
14. Brouns E, Baart J, Karagozoglu Kh, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):e19-24.
15. Brouns E, Baart J, Karagozoglu Kh, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(4):312-6.
16. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2015. doi: 10.1111/jop.12339.
17. Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):255-61.
18. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47(8):732-5.
4. Driemel OI, Kunkel M, Hullmann M, von Eggeling F, Müller-Richter U, Kosmehl H, Reichert TE. Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(12):1095-100.
5. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis.* 2007;13(2):126-33.
6. Sperandio M, Brown AL, Lock C, Morgan PR, Coupland VH, Madden PB, Warnakulasuriya S, Møller H, Odell EW. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(8):822-31.
7. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(8):669-84.
8. 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.
9. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig.* 2015. [Epub ahead of print]
10. Woo SB, Grammer RL, Lerman MA. Keratosis of unknown significance and leukoplakia: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(6):713-24.
11. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(6):e832-8.
12. 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;18(1):e19-26.
13. Brouns E, Baart J, Karagozoglu Kh, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):e19-24.
14. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):262-6.
15. Mutalik S, Mutalik VS, Pai KM, Naikmasur VG, Phaik KS. Oral leukoplakia - is biopsy at the initial appointment a must? *J Clin Diagn Res.* 2014;8(8):ZC04-
16. Jeong WJ, Paik JH, Cho SW, Sung MW, Kim KH, Ahn SH. Excisional biopsy for management of lateral tongue leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(5):384-8.
17. Lucio M, Andrea G, Bartolomeo GD, Fabio C, Dora S. Between-lesion discrepancies in terms of dysplasia, cell turnover and diagnosis in patients with multiple potentially malignant oral lesions. *Open Dent J.* 2013;7:169-74.
18. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, Jeng JH, Chang HH, Kok SH. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):217-25.

P3: ¿Es necesario realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo de leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

((“Biopsy/classification”[MAJR] OR “Biopsy/instrumentation”[MeSH Terms] OR “Biopsy/methods”[MAJR] OR scalpel[All fields]) AND (“Leukoplakia, Oral/pathology”[MeSH Terms] OR “mouth neoplasms”[MeSH Terms])) (“2004/11/30”[Pdat] : “2014/11/27”[Pdat] AND “humans”[MeSH Terms]))

Términos MeSH: Biopsy, “Leukoplakia, oral”, “Mouth neoplasms”, “Sensitivity and Specificity”

Nº referencias de PubMed: 141

Estrategia Embase:

‘scalpel’/exp AND ‘biopsy’/exp AND ‘leukoplakia’/exp

Términos Emtree: scalpel, biopsy, leukoplakia

Nº de referencias de Embase; 11

Referencias seleccionadas

1. 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.
2. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):317-23.
3. Chi AC, Lambert PR 3rd, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, Gangarosa P, Neville BW. Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia?: A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(5):641-51.

P4: ¿Existe actualmente alguna exploración complementaria que mejore el diagnóstico clínico convencional de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

((“Leukoplakia, Oral/diagnosis”[MAJR] OR “oral mucosal lesions”[All Fields] OR “oral premalignant lesion”[All Fields] OR OPL[All Fields]) AND “mouth”[MeSH Terms] AND (“tolonium chloride/diagnostic use”[Mesh Terms] OR “light/diagnostic use”[Mesh Terms] OR (“lighting”[MeSH Terms] OR “microscopy”[MeSH Terms] OR NBI[All Fields] OR “narrow band imaging”[MeSH Terms] OR vizilite[All Fields] OR lumenoscopy[All Fields] OR chemiluminescent[All

Fields])AND("2004/11/30"[PDat]:"2014/11/27"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

Términos MeSH: "Leukoplakia, Oral/diagnosis", Mouth, "tolonium chloride/diagnostic use", "light/diagnostic use", lighting, "coloring agents",
 N° de referencias de PubMed: 58647

Estrategia Embase:

(Oral microscopy OR vizilite OR lumenoscopy OR chemiluminescent OR 'staining'/expo OR 'tolonium chloride'/exp OR 'chemoluminescence'/exp OR 'narrow band imaging') AND 'leukoplakia'/exp AND (2007:PY OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree; mouth tumor, lip tumor, leukoplakia, cytology

N° de referencias de Embase: 58

Referencias seleccionadas

- Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Oden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD010276. doi: 10.1002/14651858.CD010276.pub2.
- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig.* 2015.
- Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev Med Chile* 2008;136:1203-8.
- Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncology.* 2008;44(1):10-22.
- Kalmar JR. Advances in the Detection and Diagnosis of Oral Precancerous and Cancerous Lesions. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2006;18(4):465-82.
- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:541-4.
- Ujaoney S, Motwani MB, Degwekar S, et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a crosssectional study. *BMC Clin Pathol.* 2012;12:6.
- Shedd DP, Hukill PB, Bahn S, Farraro RH. Further appraisal of in vivo staining properties of oral cancer. *Arch Surg.* 1967;95(1):16-22.
- Myers EN. The toluidine blue test in lesions of the oral cavity. *CA Cancer J Clin.* 1970;20(3):134-9.
- Vahidy NA, Zaidi SH, Jafarey NA. Toluidine blue test for detection of carcinoma of the oral cavity: an evaluation. *J Surg Oncol.* 1972;4(5):434-8.
- Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer* 1980;46(4):758-63.
- Mashberg A. Final evaluation of toluidine blue rinse for screening of high-risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. *JADA.* 1983;106(3):319-23.
- Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;57(4):379-82.
- Epstein JB, Scully C, Spinelli J. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med.* 1992;21(4):160-3.
- 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;25(3):97-103.

16. Epstein JB, Oakley C, Millner A, Emerton S, van der Meij E, Le N. The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83(5):537-47.

17. 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;91(5):535-40.

18. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(1):45-50.

19. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of toluidine blue rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck.* 2003;25(11):911-21.

20. Zhang L, Williams M, Poh CF, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res.* 2005;65(17):8017-8021.

21. 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;34(5):521-27.

22. Allegra E, Lombardo N, Puzzo L, Garozzo A. The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Acta Otorinolaringologica Italica : Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale.* 2009;29(4):187-90.

23. Cancela-Rodríguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Llamas-Martínez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2011;40(4):300-4.

24. 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. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2012;23(2):e162-4.

25. Vashisht N, Ravikiran A, Samatha Y, Rao PC, Naik R, Vashisht D. Chemiluminescence and Toluidine blue as diagnostic tools for detecting early stages of oral cancer: An in vivo study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014;8(4):6.

26. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2005;34(5):521-7.

27. 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 Oncology.* 2007;43(8):820-4.

28. 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 (published online ahead of print Nov, 8, 2007). *Oral Oncol.* 2008;44(6):538-44.

29. Ujaoney S, Motwani MB, Degwekar S, et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a crosssectional study. *BMC Clin Pathol.* 2012;12:6.

30. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (MicroLux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol.* 2009;45:e227-31

31. Mehrotra R, Sing M, Thomas S, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *JADA.* 2010;141:151-6.

32. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6716-22.

33. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today.* 2006;25:94-7. Lane P, Gilhuly T, Whitehead P, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed. Opt.* 2006;11:024006-1-7.

34. Lane P, Gilhuly T, Whitehead P, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed. Opt.* 2006;11:024006-1-7.

35. Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod.* 2011;111:568-77.

36. Farah C, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck.* 2012;24:856-62.

37. Moro A, Di Nardo F, Boniello R, Marianetti TM, Cervelli D, Gasparini G, Pelo S. Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2010;21(6):1899-903.

38. Yang SW, Lee YS, Chang LC, Chien HP, Chen TA. Light sources used in evaluating oral leukoplakia: broadband white light versus narrowband imaging. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013;42(6):693-701.

39. Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol.* 2006;42(1):89-95.

P5: ¿Es la citología por raspado un método útil en el diagnóstico de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

("Leukoplakia, Oral"[Mesh] OR "oral premalignant lesions"[All Fields] OR OPL[All Fields]) AND "OralCDX"[All Fields] OR "Oral brush cytology"[All Fields] OR "Oral Brush Biopsy"[All Fields] OR Cytobrush[All Fields] AND "Computer-Assisted Brush Biopsy"[All Fields] OR Cervexbrush[All Fields] OR "Liquid-Based Cytology"[All Fields] AND ("mouth"[MeSH Terms] OR "oral"[All Fields]) AND ("2004/11/30"[PDAT] : "2014/11/27"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms])) AND ("2004/12/06"[PDAT] : "2014/12/03"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Términos MeSH: "Leukoplakia, Oral", "Leukoplakia, Hairy", "carcinoma, squamous cell/diagnosis", "mouth neoplasms/diagnosis", "lip neoplasms/diagnosis", "cytological techniques", mouth

Nº de referencias de PubMed: 50

Estrategia Embase:

'leukoplakia oral' OR mucosal AND lesions AND ('oral cytology' OR 'oral brush cytology' OR 'oral brush biopsy' OR 'cytobrush' OR 'computer assisted brush biopsy' OR 'scraped cytology' OR 'cervexbrush' OR 'liquid based cytology' OR 'liquid base technology' OR 'flexible brush cytology' OR 'brush cytology' OR 'cytopathology') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº de referencias de Embase: 38

Referencias seleccionadas

1. Folsom TC, White CP, Bromer L, et al. Oral exfoliative study. Review of the literature and report of a three-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1972;33(1):61-74.

2. Shklar B, Cataldo E, Meyer I. Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer. A controlled study. *Arch Otolaryngol.* 1970;91(2):158-60.

3. Rovin S. An assessment of the negative oral cytologic diagnosis. *J Am Dent Assoc.* 1967;74(4):759-62.

4. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(6):674-7.

5. Kalmar JR. Advances in the Detection and Diagnosis of Oral Precancerous and Cancerous Lesions. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2006;18(4):465-82.

6. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Rev Med Chile.* 2008;136:1203-8.

7. Mehrotra R, Singh MK, Pandya S, Singh M. The use of an oral brush biopsy without computer-assisted analysis in the evaluation of oral lesions: a study of 94 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics.* 2008;106(2):246-53.

8. Rahman F, Tippu SR, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. *Quintessence International.* 2012;43(1):51-9.

9. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *Journal of the American Dental Association.* 1999;130(10):1445-57.

10. Svirsky JA, Burns JC, Carpenter WM, Cohen DM, Bhattacharyya I, Fantasia JE, Zunt SL. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. *General Dentistry.* 2002;50(6):500-3.

11. Poate TWJ, Buchanan JAG, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncology.* 2004;40(8):829-34.

12. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol.* 2004;40(8):824-8.

13. Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer.* 2009;115(5):1036-40.

14. Maraki D, Yalcinkaya S, Pomjanski N, Megahed M, Boecking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(4):227-32.

15. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A. [Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004;8(4):229-36.

16. Driemel O, Dahse R, Berndt A, Pistner H, Hakim SG, Zardi L, Reichert TE, Kosmehl H. High-molecular tenascin-C as an indicator of atypical cells in oral brush biopsies. *Clin Oral Investig.* 2007;11(1):93-9.

17. Driemel O, Dahse R, Hakim SG, Tsioutsias T, Pistner H, Reichert TE, Kosmehl H. Laminin-5 immunocytochemistry: a new tool for identifying dysplastic cells in oral brush biopsies. *Cytopathology.* 2007;18(6):348-55.

18. Pérez-Sayáns, M., Reboiras-López, M. D., Gayoso-Diz, P., Seijas-Naya, F., Antúnez-López, J. R., Gándara-Rey, J. M., & García-García, A. Non-computer-assisted liquid-based cytology for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Biotechnic & Histochemistry.* 2012;87(1),59-65.

19. Bremmer JF, Graveland AP, Brink A, Braakhuis BJM, Kuik DJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. Screening for oral precancer with noninvasive genetic cytology. *Cancer Prevention Research.* 2009;2(2):128-33.

20. Remmerbach TW, Weidenbach H, Müller C, et al. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Anal Cell Pathol.* 2003;25:139-46.

21. Navone, R. Cytology of the oral cavity: a re-evaluation. *Pathologica.* 2009;101(1):6-8.

22. Richards D. Adjunctive tests cannot replace scalpel biopsy for oral cancer diagnosis. *Evid Based Dent.* 2015;16(2):46-7.

P6: ¿Son la edad y/o el sexo factores relevantes en la transformación maligna de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR “oral potentially malignant disorders” OR OPMD) AND “malignant transformation”

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias de PubMed: 104

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND ‘malignant transformation’ AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº referencias de Embase: 104

Referencias seleccionadas

Pérez-Sayáns M, Somoza-Martín JM, Barros-Angueira F, Reboiras-López MD, Gándara-Vila P, Gándara Rey JM, García-García A. Exfoliative cytology for diagnosing oral cancer. *Biotechnic & Histochemistry*. 2010;85(3):177-87.

2. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(6):674-7.

3. Schepman KP, van der Meij EH, Smelee 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 Oncology*. 1998;34(4):270-5.

4. 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;10(1):685.

5. Lind, PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scandinavian Journal of Dental Research*. 1987;95(6):449-55.

6. Hogewind WF, van der Kwast WA, van der Waal I. Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 1989;17(3):128-33.

7. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Lippman SM. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(5):1702-10.

8. Liu W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2011;40(4):312-6.

9. Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology*. 2011;59(4):733-40.

10. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology*. 2012;48(10):969-76.

11. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2009;31(12):1600-9.

12. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*. 2011;47(8):732-5.

P7: ¿Es el tiempo de evolución un factor relevante en la transformación maligna de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR “oral potentially malignant disorders” OR OPMD) AND “malignant transformation”

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias de PubMed: 104

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND ‘malignant transformation’ AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº referencias de Embase: 104

Referencias seleccionadas

1. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2015. doi: 10.1111/jop.12339

2. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. 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;40:677-83.

3. Hsue S, Wen-Chen Wang, Chung-Ho Chen, Cheng-Chung Lin, Yuk-Kwan Chen, Li-Min Lin. 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;36:25-9.

4. Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey P-J, Toner PG. Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Diseases* 2003;9:129-37.

5. Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84:154-7.

6. Liu W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Oral Pathol Med*. 2011;40:312-6.

7. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Rajawat BP, Triantafyllou A, Rogers SN, Lowe D, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology*. 2012;48:969-76.

8. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, Broccoletti R. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:540-4.

9. Brouns E, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IHA, Bloemena E, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Diseases*. 2014;20:e19-e24. doi:10.1111/odi.12095.

10. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncology*. 2006;42:461-74.

11. Schepman KP, Van der Meij EH, Smelee 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 Oncology*. 1998;34:270-5.

12. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Diseases*. 1999;5:15-19.

13. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey C. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009;31:1600-9.

P8: ¿La localización de la leucoplasia influye en su riesgo de transformación maligna?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR “oral potentially malignant disorders” OR OPMD) AND “malignant transformation”

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias PubMed: 104

Estrategia Embase:

'leukoplakia'/exp AND 'malignant transformation'
 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº referencias de Embase: 104

Referencias seleccionadas

1. Napier S, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:1-10.
2. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19:e386-90.
3. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Rajlawat BP, Triantafyllou A, Rogers SN, Lowe D, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology.* 2012;48:969-76.
4. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Speandio M, Odell E, Møller H. 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;40:677-83.
5. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, Broccoletti R. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:540-44.
6. Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey PJ, Toner PG. Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Diseases.* 2003;9:129-37.
7. 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 Oncology.* 1998;34:270-5.
8. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:472-80.
9. Dost F, Lê Cao KA, Ford PJ, Farah CS. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:725-33.
10. Brouns E, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IHA, Bloemena E, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Diseases.* 2014;20:e19-e24. doi:10.1111/odi.12095.
11. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Diseases.* 1999;5:15-9.
12. Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:154-7.
13. Liu W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:312-6.
14. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncology.* 2006;42:461-74.
15. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47(8):732-5.
16. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2015. doi: 10.1111/jop.12339. [Epub ahead of print].

P9: ¿Las leucoplasias orales no homogéneas (leucoplasia nodular, eritroleucoplasia y verrugosa) presentan una mayor tasa de transformación maligna que las homogéneas?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR "oral potentially malignant disorders" OR OPMD) AND "malignant transformation"

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias de PubMed: 104

Estrategia Embase:

'leukoplakia'/exp AND 'malignant transformation'
 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº referencias de Embase: 104

Referencias seleccionadas

1. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Rajlawat BP, Triantafyllou A, Rogers SN, Lowe D, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology.* 2012;48:969-76.
2. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, Broccoletti R. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:540-4.
3. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncology.* 2006;42:461-74.
4. Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey PJ, Toner PG. Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Diseases.* 2003;9:129-37.
5. 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 Oncology.* 1998;34:270-5.
6. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:472-80.
7. Dost F, Lê Cao KA, Ford PJ, Farah CS. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116:725-33.
8. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e832-8.
9. Brouns E, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IHA, Bloemena E, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Diseases.* 2014;20:e19-e24 doi:10.1111/odi.12095.
10. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Diseases.* 1999;5:15-9.
11. Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:154-7.
12. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47:732-5.
13. Liu W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic stu-

dy of 53 cases. J Oral Pathol Med. 2011;40:312-6.

14. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. J Oral Pathol Med. 2015. doi: 10.1111/jop.12339. [Epub ahead of print].

P10: ¿Existe un mayor riesgo de que se desarrolle un cáncer oral en pacientes que tiene múltiples leucoplasias?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR “oral potentially malignant disorders” OR OPMD) AND proliferative AND “malignant transformation”

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias de PubMed: 10

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND ‘malignant transformation’ AND proliferative AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: Leukoplakia

Nº referencias de Embase: 9

Referencias seleccionadas

1. Arduino PG, Bagan JV, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Dis. 2013;19(7):642-59.
2. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. Oral Dis. 1999;5(1):15-9.
3. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, Bagan L. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. Oral Oncol. 2011;47(8):732-5.
4. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(6):e839-45.
5. Shopper TP, Brannon RB, Stalker WH. Proliferative verrucous leukoplakia: an aggressive form of oral leukoplakia. J Dent Hyg. 2004;78(3):7.
6. van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. Oral Oncol. 2008;44(8):719-21.
7. Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name that proliferative verrucous leukoplakia. World J Surg Oncol. 2011;9:122.

P11: ¿Es el tamaño de la leucoplasia oral un factor relevante en relación con su transformación maligna?

Estrategia PubMed:

(Leukoplakia, oral[mesh] OR “oral potentially malignant disorders” OR OPMD) AND “malignant transformation”

Términos MeSH: Leukoplakia, oral

Nº referencias de PubMed: 104

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND ‘malignant transformation’ AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: leukoplakia

Nº referencias de Embase: 104

Referencias seleccionadas

1. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. Oral Oncol. 2006;42(5):461-74.
2. Brouns E, Baart J, Karagozoglu Kh, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. Oral Dis. 2014;20(3):e19-24.
3. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia? Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(5):377-83.
4. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008;37(1):1-10.
5. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. Oral Dis. 1999;5(1):15-9.
6. Thomson PJ, Hamadah O. Cancerisation within the oral cavity: the use of ‘field mapping biopsies’ in clinical management. Oral Oncol. 2007;43(1):20-6.
7. Kuribayashi Y, Tsushima F, Morita KI, Matsumoto K, Sakurai J, Ue-sugi A, Sato K, Oda S, Sakamoto K, Harada H. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. Oral Oncol. 2015. pii: S1368-8375(15)00324-3. doi: 10.1016/j.

P12: El grado de displasia epitelial de una leucoplasia oral ¿es un factor predictivo de su transformación maligna?

Estrategia PubMed:

(“oral epithelial dysplasia” OR “oral intraepithelial neoplasia”) AND (“dysplasia grading” OR “histopathologic grading” OR “grade of dysplasia”)

Términos MeSH: Oral dysplasia

Nº de referencias de PubMed: 32

Estrategia Embase:

‘oral epithelial dysplasia’ OR ‘oral intraepithelial neoplasia’ AND (‘dysplasia grading’ OR ‘histopathologic grading’ OR ‘grade of dysplasia’) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: Oral dysplasia

Nº de referencias de Embase: 18

Referencias seleccionadas

1. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar a K, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Dis. 2013;19(7):642-59.
2. 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;37(3):127-33.
3. Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. J Oral Pathol Med. 2003;32(5):251-6.
4. Echebarr A, Ur A. Displasia epitelial. Concepto y significación. Av en Odontol. 2008;24(1):81-8.
5. 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;42(10):987-93.
6. Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithel-

lial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012;48(10):969-76.

7. 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;79(3):321-9.
8. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):262-6.
9. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(1):1-10.
10. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Spe-randio 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;40(9):677-83.
11. Kurokawa, Hideo, Yamashita, Yoshihiro, Takeda, Shineobu, Tomoyose T. Relationship between epithelial dysplasia and the development of squamous cell carcinoma in oral leukoplakia. *Asian J Oral Maxillo-fac Surg.* 2002;14:197-201.
12. Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology.* 2011;59(4):733-40.
13. Scully C. Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Dis.* 2014;20(1):1-5.
14. 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.
15. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009;31(12):1600-9.
16. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42(5):461-74.
17. Dost F, Lê Cao K, Ford PJ, Ades C, Farah CS. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(3):343-52.
18. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):e19-24.
19. Ramasubramanian A, Ramani P, Sherlin HJ, Premkumar P, Natesan A, Thiruvengadam C. Immunohistochemical evaluation of oral epithelial dysplasia using cyclin-D1, p27 and p63 expression as predictors of malignant transformation. *J Nat Sci Biol Med. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd.;* 2013;4(2):349-58.

P13: ¿Existe actualmente algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de una leucoplasia?

Estrategia PubMed:

(“Leukoplakia, oral”[mesh] OR “Oral premalignant lesions”[All Fields] OR OPL) AND (“DNA content”[All Fields] OR “DNA ploidy”[All Fields] OR “Dysplasia grading”[All Fields] OR “Gene expression”[All Fields] OR “Genetic markers”[mesh] OR “Molecular markers”[All Fields] OR “oncogenes”[MeSH Terms] OR 3p14[All Fields] OR 9p21[All Fields] OR “Ag-NOR expression”[All Fields] OR “nucleolar organizer region associated proteins”[All Fields] OR “cDNA microarray”[All Fields] OR CENP-F[All Fields] OR Cx9[All Fields] OR CyclinD1[All Fields] OR “keratins”[MeSH Terms] OR “keratins”[All Fields] OR “cytokeratins”[All Fields] OR DeltaNP63[All Fields] OR “EGFR Overexpression”[All Fields] OR “BMRF-

2”[All Fields] OR “Histidine triad expression”[All Fields] OR “Human Papillomavirus”[All Fields] OR (“integrins”[MeSH Terms] OR “integrins”[All Fields]) OR Ki67[All Fields] OR (“micrnas”[MeSH Terms] OR “micrnas”[All Fields] OR “Midkine expression”[All Fields] OR P53[All Fields] OR “Podoplanin expression”[All Fields] OR Polymorphins[All Fields] OR “Prion Protein”[All Fields] OR (Putative[All Fields] OR (“neoplastic stem cells”[MeSH Terms] OR “cancer stem cell”[All Fields]) OR (“gene expression”[MeSH Terms] OR S100A7[All Fields] OR “Salivary Interleukin 6”[All Fields] OR SMAD4[All Fields] OR “Telomerase activity”[All Fields] OR (“tenascin”[MeSH Terms] OR “tenascin”[All Fields])) OR (“aneuploidy”[MeSH Terms] OR “aneuploidy”[All Fields]) OR “Biological markers”[mesh] OR “Biomarkers”[All Fields] OR “Cellcycle progression”[All Fields] OR “Chromosome instability”[All Fields] OR “Chromosome polysomy”[All Fields] OR “Chromosomal alterations”[All Fields] “Loss of heterozygosity”[All Fields] OR (“mutation”[MeSH Terms] OR “mutation”[All Fields]) AND (“genes, p53”[MeSH Terms] OR “p53”[All Fields] OR “epigenetic changes”[All Fields]) AND (“2004/11/30”[Pdat] : “2014/11/27”[Pdat] AND “humans”[MeSH Terms]))

Términos MeSH: genetic marker, oncogene, keratin, integrin, cancer stem cell, gene expression, aneuploidy, tenascin, chromosome mutation, gene mutation, tumor suppressor gene, molecular marker, biological marker, microRNA
 N° referencias PubMed: 7011

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp OR ‘leukoplakia’ AND (‘genetic marker’/exp OR ‘genetic marker’ OR ‘oncogene’/exp OR ‘oncogene’ OR ‘keratin’/exp OR ‘keratin’ OR ‘integrin’/exp OR ‘integrin’ OR ‘cancer stem cell’ OR ‘gene expression’/exp OR ‘gene expression’ OR ‘aneuploidy’/exp OR ‘aneuploidy’ OR ‘tenascin’/exp OR ‘tenascin’ OR ‘chromosome mutation’/exp OR ‘chromosome mutation’ OR ‘gene mutation’/exp OR ‘gene mutation’ OR ‘tumor supresor gene’ OR ‘molecular marker’/exp OR ‘molecular marker’ OR ‘biological marker’/exp OR ‘biological marker’ OR ‘microna’/exp OR ‘microna’) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: genetic marker, oncogene, keratin, integrin, cancer stem cell, gene expression, aneuploidy, tenascin, chromosome mutation, gene mutation, tumor suppressor gene, molecular marker, biological marker, microRNA
 N° referencias de Embase: 132

Referencias seleccionadas

1. Toledo González D, Cruz-Bustillo Clarens D. La inestabilidad en microsatélites: algunos aspectos de su relación con el cáncer colorrectal hereditario no-polipoide. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2005;24(2).
2. Zhang L, Poh CF, Williams M, et al. Loss of heterozygosity (LOH) profiles--validated risk predictors for progression to oral cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012;5:1081-9.
3. Graveland AP, Bremmer JF, de Maaker M, et al. Molecular scree-

ning of oral precancer. *Oral Oncology*. 2013;49:1129-35.

4. Reibel J. Prognosis of Oral Pre-malignant Lesions: Significance of Clinical, Histopathological, and Molecular Biological Characteristics. *CROBM*. 2003;14:47.
5. Bremmer JF, Braakhuis BJM, Brink A. Comparative evaluation of genetic assays to identify oral pre-cancerous fields. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:599-606
6. Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncology*. 2007;43:310-16.
7. Brouns EREA, Bloemena E, Belien JAM, et al. DNA ploidy measurement in oral leukoplakia: Different results between flow and image cytometry. *Oral Oncology*. 2012;48:636-40
8. Dalley AJ, Pitty LP, Major AG. Expression of ABCG2 and Bmi-1 in oral potentially malignant lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Medicine*. 2014;3(2):273-83.
9. Acay R, Rezende N, Fontes A, et al. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification. *Oral Microbiology Immunology*. 2008;23:271-4.
10. De Oliveira Mg, Pereira Ramalho Lm, Gaião L, et al. Retinoblastoma and p53 protein expression in pre-malignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Molecular Medicine Reports*. 2012;6:163-6.
11. Gires O, Mack B, Rauch J, Matthias C. CK8 correlates with malignancy in leukoplakia and carcinomas of the head and neck. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(1):252-9.
12. Nanda KDS, Ranganathan K, Devi U, et al. Increased expression of CK8 and CK18 in leukoplakia, oral submucous fibrosis, and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemistry study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113:245-53.
13. Bremmer JF, Brakenhoff RH, Broeckaert MA et al. Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2011;47:956-60.
14. Gouvea AF, Santos Silva AR, Speight PM. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Histopathology*. 2013;62:551-62.
15. Fan GK, Chen J, Ping F, Geng Y. Immunohistochemical analysis of P57 (kip2), p53 and hsp60 expressions in premalignant and malignant oral tissues. *Oral Oncol*. 2006;42:147-53.
16. Ogmundsdóttir HM, J. Björnsson J, Holbrook WP. Role of TP53 in the progression of pre-malignant and malignant oral mucosal lesions. A follow-up study of 144 patients. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:565-71
17. Nasser W, Flechtenmacher C, Holzinger D, Hofele C, Bosch FX. Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias. *J Oral Pathol Med*. 2011;40:629-35.
18. Matsubara R, Kawano S, Kiyosue T, et al. Increased ΔNp63 expression is predictive of malignant transformation in oral epithelial dysplasia and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *International Journal Of Oncology*. 2011;39:1391-99.
19. Bascones-Martínez A, Lopez-Duran M, Cano-Sanchez J et al. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. *Oncol Lett*. 2012;3:1319-25.
20. Visioli F, Lauxen IS, Sant'ana Filho M, Rados PV. Expression of the cell cycle regulation proteins p53 and p21WAF1 in different types of non-dysplastic leukoplakias. *J Appl Oral Sci*. 2012;20:369-75.
21. Liu W, Wu L, Shen XM et al. Expression patterns of cancer stem cell markers ALDH1 and CD133 correlate with a high risk of malignant transformation of oral leukoplakia. *Int J Cancer*. 2013;132:868-74.
22. de Vicente JC, Rodrigo JP, Rodriguez-Santamarta T Podoplanin expression in oral leukoplakia: Tumorigenic role. *Oral Oncology*. 2013;49:598-603.
23. Yang SW, Lee YS, Chen TA, et al. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiology*. 2009;33:118-22.
24. Hoffmann RR, Yurgel LS, Campos MM. Evaluation of salivary endothelin-1 levels in oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia. *Regulatory Peptides*. 2011;166:55-8.
25. Wu CC, Chang YT, Chang KP, et al. Salivary Auto-Antibodies as Noninvasive Diagnostic Markers of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1569-78.
26. Cervigne NK, Reis PP, Machado J et al. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. *Hum Mol Genet*. 2009;18:4818-29.
27. Rajjura KB, Patel PS, Chawda JG, et al. Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral pre-cancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2005;34:263-7.
28. Takeshima M, Saitoh M, Kusano K, et al. High frequency of hypermethylation of p14, p15 and p16 in oral pre-cancerous lesions associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:475-9.
29. Routray S, Kheur SM, Kheur M. Osteopontin: a marker for invasive oral squamous cell carcinoma but not for potentially malignant epithelial dysplasias. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2013;17:421-4.

P14: La exéresis quirúrgica complete ¿influye sobre el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

“recurrence”[MeSH Terms] OR “disease progression”[MESH] OR “malignant transformation” (“2004/11/30”[PDat] : “2014/11/27”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND English[lang])

Términos MeSH: “leukoplakia, oral/therapy”, “laser therapy”, “recurrence”, “disease progression”

Nº de referencias de PubMed: 10

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp AND ‘low level laser therapy’ AND (‘disease course’/exp OR ‘recurrence disease’) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: disease course, recurrence disease, low level laser therapy

Nº de referencias de Embase: 2

Referencias seleccionadas

1. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar a K, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2013;19(7):642-59.
2. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2003;39(8):759-69.
3. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(2):63-9.
4. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, et al. How should we manage oral leukoplakia? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013.
5. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(9):682-8.
6. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009;31(12):1600-9.
7. Balasundaram I, Payne KFB, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J Oral Pathol Med*. 2014;43(4):239-44.
8. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(9):682-8.
9. Zhang L, Poh CF, Lam WL, Epstein JB, Cheng X, Zhang X, et al. Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. *Oral Oncol*. 2001;37(6):505-12.
10. Schwarz F, Maraki D, Yalcinkaya S, Bieling K, Böcking A, Becker

J. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO₂- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2005;37(1):29-36.

11. Deppe H, Mücke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Hölzle F. Different CO₂ laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. *Lasers Med Sci.* 2012;27(1):59-63.

12. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42(5):461-74.

13. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, et al. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(6):540-4.

P15: ¿El cese en el consumo de tabaco y/o alcohol es un elemento indispensable en el tratamiento de la leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

("Alcohol Abstinence"[Majr] OR "Smoking Cessation"[Mesh]) AND ("leukoplakia"[MeSH Terms] OR "leukoplakia"[AllFields]) AND ("2004/12/06"[Pdat] : "2014/12/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Términos Mesh: "Leukoplakia, Oral", "Smoking Cessation", "smoking", "Alcohol abstinence"

Nº de referencias de PubMed: 6

Estrategia Embase:

'smoking cessation'/exp OR 'alcohol abstinence'/exp AND 'leukoplakia'/exp AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: alcohol abstinence 'smoking cessation'/exp leukoplakia

Nº de referencias de de Embase: 15

Referencias seleccionadas

- Goral V, Culbreth W, Green C, Nelms T, Truax K. A cytologic study of oral mucosal cell alterations in smokeless tobacco users and efficacy of a related cessation program. *J Dent Hyg.* 1999;73(1):12-6.
- Roosaar A, Yin L, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(2):78-82.
- Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(7):639-45.
- 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;1(1):54-8.
- Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis.* 2006;12(1):22-6.
- Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin Oral Investig.* 2001;5(4):207-13.
- Macigo FG, Mwaniki DL, Guthua SW. Influence of dose and cessation of kiraiku, cigarettes and alcohol use on the risk of developing oral leukoplakia. *Eur J Oral Sci.* 1996;104(5-6):498-502.
- Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(2):63-9.
- Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J.* 2010;60(1):7-30.

10. Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(7):945-54.

11. Grasser JA, Childers E. Prevalence of smokeless tobacco use and clinical oral leukoplakia in a military population. *Mil Med.* 1997;162(6):401-4

12. Shibly O, Cummings KM, Zambon JJ. Resolution of oral lesions after tobacco cessation. *J Periodontol.* 2008;79(9):1797-801.

13. 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;35(2):151-6.

14. Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Puontervold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner A. Risk markers of oral cancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1927-33.

15. Spangler JG, Salisbury PL 3rd. Smokeless tobacco: epidemiology, health effects and cessation strategies. *Am Fam Physician.* 1995;52(5):1421-30,1433-4.

16. Daughety VS, Levy SM, Ferguson KJ, Pomrehn PR, Becker SL. Surveying smokeless tobacco use, oral lesions and cessation among high school boys. *J Am Dent Assoc.* 1994;125(2):173-80.

17. Vladimirov BS, Schiodt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(11):1188-93.

18. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2001;65(4):322-7.

P16: ¿Existe algún tratamiento médico para la leucoplasia oral que disminuya el riesgo de transformación maligna?

Estrategia PubMed:

("Leukoplakia, Oral/diet therapy"[Mesh] OR "Leukoplakia, Oral/drug therapy"[Mesh]) NOT "Leukoplakia, Oral/surgery"[Mesh] AND ("2004/12/06"[Pdat] : "2014/12/03"[Pdat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Términos MeSH: Oral Leukoplakia, Humans

Nº de referencias de PubMed: 37

Estrategia Embase:

leukoplakia AND drug AND therapy AND malignant AND transformation AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Términos Emtree: Oral Leukoplakia, Humans

Nº de referencias de Embase: 28

Referencias seleccionadas

- Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD001829.
- Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of the oral leukoplakia. *Int J Dent.* 2010;186018.
- Erhardt JG, Mack H, Sobock U, Biesalski HK. beta-Carotene and alpha-tocopherol concentration and antioxidant status in buccal mucosal cells and plasma after oral supplementation. *Br J Nutr.* 2002;87:471-5.
- Liede K, Hietanen J, Saxen L, Haukka J, Timonen T, Häyrynen-Immonen R, Heinonen OP. Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and prevalence of oral mucosal lesions in smokers. *Oral Dis.* 1998;4(2):78-83.
- Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MI, Ahmed A, Warnakulasuriya S, Javed F. Efficacy of photodynamic therapy in the manage-

ment of oral premalignant lesions. A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015;12(1):150-9.

6. Li N, Sun Z, Han C, Chen J. The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions. Proc Soc Exp Biol Med. 1999;220(4):218-24.
7. Halder A, Raychowdhury R, Ghosh A, De M. Black tea (Camellia sinensis) as a chemopreventive agent in oral precancerous lesions. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2005;24(2):141-4.
8. Papadimitrakopoulou VA, Lee JJ, William WN Jr, Martin JW, Thomas M, Kim ES, Khuri FR, Shin DM, Feng L, Hong WK, Lippman SM. Randomized trial of 13-cis retinoic acid compared with retinyl palmitate with or without beta-carotene in oral premalignancy. J Clin Oncol. 2009;27(4):599-604.
9. Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, Suzuki K, Shimozato K, Hashimoto S. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2015;136(7):1708-17.
10. Zakrzewska JM. Oral lycopene--an efficacious treatment for oral leukoplakia? Evid Based Dent. 2005;6(1):17-8.
11. William WN Jr, Lee JJ, Lippman SM, Martin JW, Chakravarti N, Tran HT, Sabichi AL, Kim ES, Feng L, Lotan R, Papadimitrakopoulou VA. High-dose fenretinide in oral leukoplakia. Cancer Prev Res (Phila). 2009;2(1):22-6.
12. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(1):e3-9.
13. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, Boracchi P, Biganzoli E, Crosse N, Cavadini E, Formelli F, Costa L, Giardini R, Zurrada S, Costa A, De Palo G, Veronesi U. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. Int J Cancer. 2005;115(4):625-9.
14. Scardina GA, Carini F, Maresi E, Valenza V, Messina P. Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: is management still up to date and effective? Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006;28(2):115-9.
15. Chen HM, Yu CH, Tu PC, Yeh CY, Tsai T, Chiang CP. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. Lasers Surg Med. 2005;37:114-22.
16. Chen HM, Yu CH, Tsai T, Hsu YC, Kuo RC, Chiang CP. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2007;4:44-52.
17. Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, Latos W, Koszowski R, Sieroń A. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012;9(2):148-55.
18. Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolińska E, Skurska A, Duraj E, Tokajuk G. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014;11(1):34-40.
19. Armstrong WB, Taylor TH, Kennedy AR, Melrose RJ, Messadi DV, Gu M, Le AD, Perloff M, Civantos F, Goodwin WJ, Wirth LJ, Kerr AR, Meyskens FL Jr. Bowman birk inhibitor concentrate and oral leukoplakia: a randomized phase IIb trial. Cancer Prev Res (Phila). 2013;6:410-8.
20. Papadimitrakopoulou VA, William WN Jr, Dannenberg AJ, Lippman SM, Lee JJ, Ondrey FG, Peterson DE, Feng L, Atwell A, El-Naggar AK, Nathan CO, Helman JI, Du B, Yueh B, Boyle JO. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions. Clin Cancer Res. 2008;14(7):2095-101.

P17: ¿Cuál debe ser el seguimiento clínico de un paciente diagnosticado y tratado de leucoplasia oral?

Estrategia PubMed:

leukoplakia, oral[mesh] AND follow-up

Términos MeSH: Oral Leukoplakia

Nº referencias de Pubmed: 109

Estrategia Embase:

‘leukoplakia’/exp OR leukoplakia AND treatment AND ‘follow up’ AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Nº de referencias de Pubmed: 52

Términos Emtree: Oral Leukoplakia

Referencias seleccionadas

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007;36:575-80.
2. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Gidden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia? Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51:377-83.
3. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable?. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19:e386-90.
4. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. Int J Cancer. 2015;136:503-15.
5. Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. J Am Dent Assoc. 2007;138:1555-62.
6. Ho MH, Field EA, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN, Steele JC, Triantafyllou A, Woolgar JA, Lowe D, Shaw RJ. Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in oral multidisciplinary clinic. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51:594-9.
7. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. Oral Oncol. 2006;42:819-24.
8. Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA. Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral cancer: a ten years follow-up. Med Oral. 2004;9:229-33.
9. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, 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;36:25-9.
10. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia. A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2009;31:1600-9.
11. Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK. Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser surgery. Lasers Med Sci. 2008;23:375-9.

P18: La autoexploración bucal en los pacientes con leucoplasia oral ¿mejora su pronóstico?

Estrategia PubMed:

(“self-examination” AND mouth[mesh]) OR “mouth self examination” OR “mouth self-examination”) AND “Leukoplakia, oral”[MeSH Terms]

Términos MeSH: “Leukoplakia, oral”

Nº de referencias de Pubmed: 1

Estrategia Embase:

‘mouth’/exp OR mouth AND selfexamination

Términos Emtree: “Leukoplakia, oral”

Nº de referencias de Embase: 1

Referencias seleccionadas

1. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K. International Agency for Research on Cancer Hadbook Working. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372:2353-8.
2. Hamadi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. *Int J Dermatol*. 2010;49:126-34.
3. Sarode SC, Sarode GS, Kamarkar S. Early detection of oral cancer: detector lies within. *Oral Oncol*. 2012;48:193-4.
4. van der Waal I, de Bree R, Brakenhoff R, Coebergh JW. Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e300-6.
5. Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Nair MK. Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:397-9.
6. Scott SE, Rizvi K, Grunfeld EA, McGurk M. Pilot study to estimate the accuracy of mouth self-examination in at-risk group. *Head Neck*. 2010;32:1393-401.
7. Elango KJ, Anandkrishnan N, Suresh A, Iyer SK, Ramaiyer SK, Kuriakose MA. Mouth self-examination to improve oral cancer awareness and early detection in a high-risk population. *Oral Oncol*. 2011;47:620-4.
8. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Orgden G, Shepherd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD004150.
9. Kujan O, Glenny AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systemic review. *J Dent Educ*. 2005;69:255-65.
10. van der Waal I. Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; some conserations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18:e33-7.

ANEXO 3. TABLAS DE EVIDENCIAS
P1: ¿Qué tipo de lesiones orales se consideran actualmente como una leucoplasia?
TABLA P1-1

IDENTIFICADOR	NOMBRE DEL ESTUDIO. TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD
Evidencia 1 Kramer y cols. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;46:518-39.	Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. 1978. Revisión y opinión de expertos	Primera definición de consenso expertos OMS sobre la Leucoplasia oral	“Toda placa o mancha blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad”.	Definición inicial Negativista	4/D
Evidencia 2 Axéll T y cols. Community Dent Oral Epidemiol 1984;12:145-54.	International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. 1984 Revisión y opinión de expertos	Definición de un grupo de expertos tras Discusión del Grupo	“Placa o mancha blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad y que no se asocia a ningún agente causal excepto el uso de tabaco”	Definición negativista Confusa Excluyente Asociación al tabaco Errónea	4/D
Evidencia 3 Axéll T y cols. J Oral Pathol Med. 1996;25:49-54.	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. 1996 Revisión y Opinión de expertos	Definición de un grupo de expertos tras Discusión del Grupo Los mismo del anterior trabajo	“Aquella lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra enfermedad definida” Reconocimiento de premalignidad y de un diagnóstico provisional y un diagnóstico definitivo.	Rectificación sobre la anterior definición. Eliminación del dato del tabaco Sigue siendo negativista	4/D
Evidencia 4 Pindborg JI y cols. World Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. Second Edition ed. Berlin, Heidelberg, New York:Springer-Verlag;1997	World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. 1997. Libro OMS Clasificación y Opinión de expertos	Grupo reducido de expertos que formaban parte de las anteriores reuniones de consenso.	“Lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida”	Sigue siendo negativista	4/D
Evidencia 5 Eveson y cols. WHO. World Health Organization classification of Tumours.	Pathology & Genetics. Head and neck tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Press; 2005. p. 177-9. Libro Azul WHO Clasificación y Opinión de expertos	No se definen las lesiones precancerosas orales. Grupo de expertos que no había participado en las anteriores reuniones. .	No definición, no aparecen los aspectos clínicos	Quizás esquivando controversias, no se pronuncian	4/D

<p>Evidencia 6 Warnakulasuriya y cols. J Oral Pathol Med. 2007;36:575-80.</p>	<p>Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. Revisión y clasificación Opinión de expertos</p>	<p>Agrupación del precáncer oral bajo la denominación de Trastornos Orales Potencialmente Malignos. Definición de los trastornos incluyendo la leucoplasia oral.</p>	<p>“Placas blancas con riesgo de transformación maligna cuestionable, habiendo excluido otras enfermedades o trastornos conocidos que no presentaban riesgo de cáncer”.</p>	<p>Simplificación de esta patología y posicionamiento claro en relación con el potencial de malignidad</p>	<p>4/D</p>
<p>Evidencia 7 Brouns y cols. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):e19-26.</p>	<p>The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. Estudio Retrospectivo Serie de casos</p>	<p>275 pacientes consecutivos con diagnóstico provisional de leucoplasia oral. Aplicación de criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos estrictos.</p>	<p>Sólo 176 (64%) con diagnóstico definitivo de leucoplasia oral. “Toda aquella lesión o placa predominantemente blanca de comportamiento cuestionable, habiendo excluido clínica e histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible”</p>	<p>Importancia de realizar un diagnóstico completo clinicopatológico en la leucoplasia oral. Definición nueva, inicio de la desaparición de los elementos negativistas</p>	<p>2+/C</p>
<p>Evidencia 8 van der Waal I. Oral Oncol. 2010;46(6):423-5.</p>	<p>Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: present concepts of management. Opinión de experto</p>	<p>Revisión y opiniones de un gran experto en esta patología.</p>	<p>Revisión sobre los diferentes aspectos de esta patología</p>	<p>Remarca la importancia de alcanzar un diagnóstico definitivo</p>	<p>4/D</p>
<p>Evidencia 9 Ho y cols. Oral Oncol. 2012;48(10):969-76.</p>	<p>The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. Estudio retrospectivo de Serie de casos</p>	<p>91 pacientes con diagnóstico histopatológico de displasia epitelial. Analizan una serie de determinantes clínicos relacionados con el pronóstico</p>	<p>22% de transformación maligna. Aspectos clínicos pronósticos sin definir los diagnósticos clínicos de partida.</p>	<p>La “displasia epitelial” es un aspecto histopatológico, que puede estar presente en trastornos con muy diversa apariencia clínica y con muy diferente capacidad de transformación maligna</p>	<p>2+/C</p>
<p>Evidencia 10 Ho y cols. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(7):594-9.</p>	<p>Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. Estudio retrospectivo de Serie de casos</p>	<p>Podría ser el mismo grupo de 91 pacientes del estudio anterior.</p>	<p>25% de transformación maligna. Datos clínicos pronósticos finales sin definir los diagnósticos clínicos de partida</p>	<p>La “displasia epitelial” es un aspecto histopatológico, no clínico. Es un dato importante en la valoración de las lesiones.</p>	<p>2+/C</p>

P2: Los pacientes con leucoplasia oral ¿tienen más riesgo de padecer cáncer oral?

TABLA P2-1

IDENTIFICADOR	AUTOR O NOMBRE DEL ESTUDIO, AÑO Y TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD
Evidencia 1 Scheifele y Reichart. Oral Oncol. 2003;39(5):470-5.	Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? Revisión y valoración estadística probabilidades	Análisis de los límites de la transformación maligna. Razónamiento y cálculo de probabilidades	Porcentaje de malignización anual no mayor del 1%	Estudio matemático de probabilidades	3/D
Evidencia 2 Reibel J. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(1):47-62.	Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Revisión por experto	Revisión sobre el porcentaje de transformación maligna de diferentes series de casos publicadas	Diferentes porcentajes de malignización	No es una revisión sistemática	4/D
Evidencia 3 Arduino y cols. Oral Dis. 2013;19(7):642-59	Urban legends series: oral leukoplakia Revisión	Revisión sobre aspectos controvertidos. Muestra diferentes porcentajes de malignización	Diferentes porcentajes de malignización	No revisan específicamente este aspecto	4/D
Evidencia 4 Amagasa y cols. Int J Clin Oncol. 2011;16(1):5-14.	Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. Revisión	Revisión de factores pronósticos de la transformación maligna	Justifican las discrepancias en los porcentajes de malignización	No revisan específicamente este aspecto	4/D
Evidencia 5 Brouns y cols. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):e19-26.	The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. Serie de casos	275 pacientes consecutivos con diagnóstico provisional de leucoplasia oral. Aplicación de criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos estrictos.	Sólo 176 (64%) con diagnóstico definitivo de leucoplasia oral. Exposición de enfermedades motivo del diagnóstico diferencial	Importancia de realizar un diagnóstico completo clinicopatológico en la leucoplasia oral.	2+/C
Evidencia 6 Haya-Fernández y cols. Oral Dis. 2004;10(6):346-8.	The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. Serie de casos	Estudio sobre 138 pacientes con carcinoma tratando de conocer los que muestran áreas leucoplásicas	Detectan leucoplasia en 27 (19,5%) de los pacientes con carcinoma	Diagnóstico más temprano en los casos asociados	2+/C

Evidencia 7 Lee y cols. Clin Cancer Res. 2000;6(5):1702-10.	Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. Serie de casos	Estudio sobre 70 pacientes con lesión premaligna oral. Quimioprevención con isotretinoína. Análisis de marcadores pronósticos	Desarrollo de cáncer en 22 pacientes (31,4%)	No se especifica el tipo de lesión premaligna oral. Varias no serían leucoplasias	2+/C
Evidencia 8 Shiu y cols. Br J Cancer. 2000;82(11):1871-4.	Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. Serie de casos	Estudio sobre 435 casos de leucoplasia. Análisis del efecto del betel, tabaco y alcohol en su etiopatogenia y transformación maligna	Reconocen 60 casos (13,8%) de transformación maligna	2+/C	2+/C
Evidencia 9 Kurokawa y cols. Asian J Oral Maxillofac Surg. 2002;14(4):197-201.	Relationship between epithelial dysplasia and the development of squamous cell carcinoma in oral leukoplakia. Serie de casos	Estudio sobre 199 casos de leucoplasia. Relación entre la presencia de displasia epitelial y el desarrollo de un carcinoma	Transformación maligna en 7 casos (3,5%)	Diagnóstico de los casos cuestionable. Variantes no reconocidas.	2-/C
Evidencia 10 Hsue y cols. J Oral Pathol Med. 2007;36(1):25-9.	Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. Serie de casos	Estudio sobre 1458 casos de TOPM. Clasificados según el diagnóstico histológico en 6 categorías.	Malignización de 44 casos. 15/423 con hiperqueratosis-hiperplasia epitelial.	Discutible análisis clínicopatológico	2+/C
Evidencia 11 Liu y cols. BMC Cancer. 2010;16:10:685.	Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. Serie de casos	Estudio sobre 218 pacientes con leucoplasia. Media de seguimiento 5,3 años.	17,9% (39) malignización. La displasia factor de riesgo. Las leucoplasias con displasia de alto riesgo 4,57 veces mas riesgo.	Utilización del sistema binario de valoración de la displasia epitelial	2+/C
Evidencia 12 Liu y cols. PLoS One. 2012;7(4):e34773.	Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome Serie de casos	Estudio sobre 320 con leucoplasia. Análisis clínicopatológico.	Displasia de alto grado mayores incidencia de malignización que la displasia de bajo grado. Factores clínicopatológicos relacionados con la malignización.	Importancia de valorar la displasia y de realizar biopsias secuenciales en estos pacientes.	2+/C

Evidencia 13 Warnakulasuriya y cols. J Oral Pathol Med. 2011;40(9):677-83.	Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England Serie de casos	Estudio sobre 1357 pacientes. Análisis clinicopatológico.	En 204 displasia epitelial de diferente grado. Los casos con displasia severa presentan un alto riesgo de transformación en cáncer.	La severidad de la displasia es un predictor significativo de la transformación maligna.	2+/C
Evidencia 14 Brouns y cols. Oral Dis. 2014;20(3):e19-24.	Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. Serie de casos	Estudio sobre 144 casos bien seleccionados. Estudio clinicopatológico	Malignización de 16 casos (11%). El tamaño (< 4 cm) el dato predictivo mas significativo. No otros incluida la presencia de displasia.	Buena valoración clínica e histopatológica	2+/C
Evidencia 15 Liu y cols. J Oral Pathol Med. 2011;40(4):312-6.	Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases Serie de casos	Estudio sobre 53 casos con este subtipo de leucoplasia	Malignización en 11 casos (20.8%). Sólo la edad resultado significativo como dato de riesgo.	No se señala nada respecto a la presencia de lesiones múltiples.	2+/C
Evidencia 16 Warnakulasuriya y Ariyawardana. J Oral Pathol Med. 2015 Jul 20. doi: 10.1111/jop. 12339.	Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. Revisión sistemática	Revisión desde 1960 hasta 2013 y de 1032 se Incluyen 24 estudios.	Media de malignización de 3,5% con un rango entre 0,13 y 34%. La presencia de displasia de alto riesgo es un determinante significativo.	Necesidad de hacer más estudios prospectivos.	2++/B
Evidencia 17 Cabay y cols. J Oral Pathol Med. 2007;36(5):255-61.	Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. Revisión	Revisión y opinion de los autores	El 74% de los pacientes con LVP sufren malignización.	Estudio limitado	3/D
Evidencia 18 Bagan y cols. Oral Oncol. 2011;47(8):732-5.	Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. Serie de casos	Estudio sobre 55 casos de LVP. Subgrupos en relación con el desarrollo de cancer	27 (49,09%) casos sufrieron malignización. Mujeres y no fumadores. Localización gingival	Estudio con mayor número de casos	2+/C

P3: ¿Es necesario realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico definitivo de leucoplasia oral?

TABLA P3-1

IDENTIFICADOR	AUTOR O NOMBRE DEL ESTUDIO, AÑO Y TIPO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN VARIABLES DE RESULTADO	RESULTADOS	COMENTARIOS	CALIDAD
Evidencia 1 Warakulasuriya y cols. J Oral Pathol Med. 2007;36(10):575-80.	Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. Revisión y Opinión expertos	Agrupación del precáncer oral bajo la denominación de trastornos orales potencialmente malignos. Definición de los trastornos incluyendo la leucoplasia oral.	Necesidad de realizar una biopsia para alcanzar el diagnóstico	Simplificación de esta patología y posicionamiento claro en relación con el potencial de malignidad	4/D
Evidencia 2 van der Waal I. Oral Oncol. 2009;45(4-5):317-23.	Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Revisión y Opinión de experto	Revisión sobre los aspectos clinicopatológicos y pronósticos de los trastornos orales potencialmente malignos.	Necesidad de realizar una biopsia para alcanzar un diagnóstico final	Artículo de revisión esclarecedor. Opiniones de gran experto.	4/D
Evidencia 3 Chi y cols. J Am Dent Assoc. 2007;138(5):641-51.	Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia?: A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions Estudio retrospectivo Serie de casos	477 queratosis alveolar 1.676 leucoplasias	2,1% queratosis presentaron displasia 24,8% leucoplasias tenían displasia o carcinoma	Sólo la biopsia y el examen histopatológico pueden excluir la existencia de displasia o malignidad.	2+/C
Evidencia 4 Driemel y cols. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(12):1095-100	Diagnosis of oral squamous cell carcinoma and its precursor lesions. Revisión	Estudian 4 métodos de screening: azul de toluidina, método fotodinámico, autofluorescencia y citología oral	Obtienen diferentes grados de sensibilidad y especificidad	La biopsia y el examen histopatológico siguen siendo el gold standard de cara a obtener un diagnóstico definitivo	4/D
Evidencia 5 Mithani y cols. Oral Dis. 2007;13(2):126-33.	Molecular genetics of premalignant oral lesions. Revisión	Revisión sobre aspectos genéticos de las lesiones premalignas orales	Revisión por expertos sobre alteraciones genéticas.	A pesar de los avances en el conocimiento genético molecular en esta patología, la biopsia y el estudio histopatológico siguen siendo los elementos capaces de diferenciar los procesos benignos de los malignos	4/D
Evidencia 6 Sperandio y cols. Cancer Prev Res (Phila). 2013;6(8):822-31.	Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. Estudio retrospectivo Serie de casos	1.401 pacientes displasia, 273 pacientes. Ploidia ADN. Se examina el valor pronóstico de ambos tests.	Ambos métodos muestran un alto valor predictivo, mayor que si se utilizan solos.	La biopsia y el estudio tradicional con la valoración de la displasia predicen de un modo significativo el riesgo de transformación maligna.	2+/C

Evidencia 7 Martorell-Calatayud y cols. Actas Dermosifiliogr. 2009;100(8):669-84.	Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. Revisión	Revisión sobre aspectos clínicos, histopatológicos, moleculares y terapéuticos	Importancia de la clínica y la histopatología	4/D
Evidencia 8 Carreras-Torras y Gay-Escoda. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015;20(3):e305-15.	Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. Revisión sistemática	Busqueda Cochrane y PubMed (enero 2006 to diciembre 2013): técnicas para diagnóstico precoz de carcinoma oral y de trastornos orales potencialmente malignos	Estudio sobre 60 artículos.	2++/B
Evidencia 9 Awan y cols. Clin Oral Investig. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print]	Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation Revisión	126 pacientes protocolo de autofluorescencia, quimioluminiscencia y azul de toluidina	70 con TOPM y 44 presentaron displasia epitelial. En estos casos los diferentes métodos obtienen diferentes grados de sensibilidad y especificidad	2+/C
Evidencia 10 Woo y cols. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;118(6):713-24.	Keratosis of unknown significance and leukoplakia: a preliminary study. Estudio retrospectivo Serie de casos	1251 especímenes de lesiones blancas orales Determinar el diagnóstico correcto	Consiguen diagnosticar 168 (13,4%) como leucoplasias. Las lesiones displásicas/malignas constituyen al menos el 50% de las leucoplasias.	2-/C
Evidencia 11 Vázquez-Alvarez y cols. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(6):e832-8.	Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. Serie de casos	Estudio sobre 54 pacientes con leucoplasia. Análisis clinicopatológico	3 carcinoma invasivo y 4 carcinoma in situ	2-/C
Evidencia 12 Brouns y cols. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18(1):e19-26.	The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. Serie de casos	275 pacientes consecutivos con diagnóstico provisional de leucoplasia oral. Aplicación de criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos estrictos.	Sólo 176 (64%) con diagnóstico definitivo de leucoplasia oral. Exposición de enfermedades motivo del diagnóstico diferencial	2+/C
Evidencia 13 Brouns y cols. Oral Dis. 2014;20(3):e19-24.	Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. Serie de casos	Estudio sobre 144 casos bien seleccionados. Estudio clinicopatológico	Malignización de 16 casos (11%). El tamaño (< 4 cm) el dato predictivo mas significativo. No otros incluida la presencia de displasia.	2+/C

Evidencia 14 Holmstrup y cols. J Oral Pathol Med. 2007;36(5):262-6.	Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? Estudio retrospectivo. Serie de casos	Estudio clinicopatológico sobre 101 lesiones en 96 pacientes	Examen de toda la lesión 7% carcinoma y 69% displasia epitelial o carcinoma in situ.	Agrupa lesiones de leucoplasia y eritroplasia. Ninguna variable incluida la displasia epitelial estuvo asociada al riesgo de malignización.	2+/C
Evidencia 15 Mutalik y cols. J Clin Diagn Res. 2014;8(8):ZC04	? Estudio retrospectivo Serie de casos	115 pacientes clinicamente diagnosticados de leucoplasia.	La AP confirma el diagnóstico clínico en 88 casos (76,52%). En 19 casos el estudio AP reveló un diagnóstico diferente. Hubo displasia en el 51,1% de los casos confirmados.	La apariencia clínica no da información verdadera sobre la naturaleza de esta enfermedad.	2-/C
Evidencia 16 Jeong y cols. J Oral Pathol Med. 2012;41(5):384-8.	Excisional biopsy for management of lateral tongue leukoplakia. Serie de casos	Estudian 22 casos de leucoplasia en el borde lingual. Examen histopatológico.	En el 59,1 coexistía malignidad, incluyendo 9 carcinomas y 4 verrucosos. Hubo infradiagnóstico en el 73,3% de las biopsias incisionales	Las leucoplasias en el borde lingual con elevada coexistencia con malignidad.	2+/C
Evidencia 17 Lucio y cols. Open Dent J. 2013;29(7):169-74.	Between-lesion discrepancies in terms of dysplasia, cell turnover and diagnosis in patients with multiple potentially malignant oral lesions. Estudio retrospectivo Serie de casos	35 pacientes con 2 o más lesiones. Valoración pronóstica de la realización de una sola biopsia	54% de discrepancia	Realizar múltiples biopsias es imperativo.	2+/C
Evidencia 18 Lee y cols. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104(2):217-25.	Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. Estudio retrospectivo Serie de casos	242 pacientes con diagnóstico clínico de leucoplasia Analizan la discrepancia entre el diagnóstico provisional y el definitivo. Lo relacionan con las variables clínicas.	Coincidencia en el 56%, Infradiagnóstico en el 29,5% que tuvieron múltiples biopsias significativamente menor (11,9%)	La biopsia incisional tiene limitaciones en la valoración de la leucoplasia, especialmente en las no homogéneas. Infradiagnóstico asociado a la biopsia incisional. Se deben tomar múltiples biopsias siempre que sea necesario.	2+/C

P4: ¿Existe actualmente alguna exploración complementaria que mejore el diagnóstico clínico convencional de la leucoplasia oral?
TABLA P4-1

Nombre	Referencia	Nº lesiones	Tipo de técnica	Gold estándar	Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Like-lihood Ratio Positivo	Like-lihood Ratio Negativo	Calidad	Validez externa	Valoración global	Grado de recomendación
TINCIÓN CON AZUL DE TOLUIDINA (BT)															
Ujaoney 2012 (5)	Ujaoney S, Motwani MB, Degwekar S, et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a crosssectional study. BMC Clin Pathol. 2012;12:6.	99 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	59	79	N ESP	N ESP	N ESP	N ESP	-	B	2++	B
Shedd, 1967 (6)	Shedd DP, Hukill PB, Bahn S, Fararo RH. Further appraisal of in vivo staining properties of oral cancer. Arch Surg. 1967;95(1):16-22.	62 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	100	85	93	100	-	0,15	++	B	2++	B
Myers, 1970 (7)	Myers EN. The toluidine blue test in lesions of the oral cavity. CA Cancer J Clin. 1970;20(3):134-9.	70 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	98	100	100	95	50	0	++	B	2++	B
Vahidy, 1972 (8)	Vahidy NA, Zaidi SH, Jafarey NA. Toluidine blue test for detection of carcinoma of the oral cavity: an evaluation. J Surg Oncol. 1972;4(5):434-8.	1030 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	86	76	76	86	5,42	0,27	++	B	2++	B
Mashberg, 1980 (9)	Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III. Cancer. 1980;46(4):758-63.	235 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	86	93	93	87	6,64	0,08	++	B	2++	B
Mashberg, 1983 (10)	Mashberg A. Final evaluation of toloumion chloride rinse for screening of high-risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. JADA. 1983;106(3):319-23.	179 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	91	90	91	91	10	0,11	++	B	2++	B

Silverman, 1984 (11)	Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol.</i> 1984;57(4):379-82.	132 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	98	70	91	92	35	0,30	++	B	2++	B
Epstein, 1992 (12)	Epstein JB, Scully C, Spinelli J. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. <i>J Oral Pathol Med.</i> 1992;21(4):160-3.	59 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	93	63	84	80	9	0,39	++	B	2++	B
Warnakulasuriya, 1996 (13)	Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. <i>J Oral Pathol Med.</i> 1996;25(3):97-103.	86 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	86	45	75	62	3,21	0,63	++	B	2++	B
Epstein, 1997 (14)	Epstein JB, Oakley C, Millner A, Emerton S, van der Meij E, Le N. The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.</i> 1997;83(5):537-47.	81 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones clínicas en pacientes con cáncer previo de orofaringe	83	69	85	69	4,05	0,37	++	B	2++	B
Onofre, 2001 (15)	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. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.</i> 2001;91(5):535-40.	50 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	77	65	43	89	2,82	0,45	++	B	2++	B
Epstein, 2003 (16)	Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.</i> 2003;95(1):45-50.	39 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	64	36	64	36	1	1	++	B	2++	B

Epstein, 2003 (17)	Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of toluidine chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. <i>Head Neck</i> . 2003;25(11):911-21.	96 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	97	9	33	86	3	0,93	++	B	2++	B
Zhang, 2005 (18)	Zhang L, Williams M, Poh CF, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. <i>Cancer Res</i> . 2005;65(17):8017-21.	100 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones sospechosas de malignidad de la mucosa oral	38	74	86	22	1,19	0,68	++	B	2++	B
Ram, 2005 (19)	Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. <i>Int J Oral Maxillofac Surg</i> . 2005;34(5):521-7.	40	BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	70	25	86	13	0,83	1,07	++	B	2++	B
Allegra, 2009 (20)	Allegra, E, Lombardo, N, Puzzo, L, Garozzo, A. The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. <i>Acta Otorinolaringologica Italiana : Organico Ufficiale Della Società Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale</i> . 2009;29(4):187-90.	45 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	96,2	77,7	86,6	93,3	20,4	0,23	++	B	2++	B
Awan, 2012 (4)	Awan, K, Yang, Y, Morgan, P, Waranakulasuriya, S. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity--a clinical and histological assessment. <i>Oral Diseases</i> . 2012;18(8):728-33. doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01935.x	92 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	51,1	61,7	56,1	56,9	1,26	0,74	++	B	2++	B

Cancela-Rodríguez, 2011 (21)	Cancela-Rodríguez, P, Cerero-Lapedra, R, Esparza-Gómez, G, Llamas-Martínez, S, Wamukulasuriya, S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. <i>Journal of Oral Pathology & Medicine</i> : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2011;40(4):300-4. doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00985.x	160 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	65,5	73,3	35,2	90,6	2,12	0,40	++	B	2++	B
Mojsa, 2012 (22)	Mojsa, I, Kaczmarzyk, T, Zaleska, M, Stypulkowska, J, Zapala-Pospiech, A, Sadecki, D. Value of the VizLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. <i>The Journal of Craniofacial Surgery</i> . 2012;23(2):e162-4. doi:10.1097/SCS.0b013e31824cdbea	41 lesiones	BT	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	84,3	33,3	81,8	37,5	2,13	0,79	++	B	2++	B
Vashist, 2014 (23)	Vashist 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. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> . 2014;8(4).	35 lesiones	BT	Biopsia	Leucoplasia y cáncer oral	36,5	76,9	86,3	23,3	1,21	0,63	++	B	2++	B
REFLECTANCIA DE LA MUCOSA ORAL															
Ram, 2005 (24)	Ram, S, Siar, CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> . 2015;34(5):521-7. doi:10.1016/j.ijom.2004.10.008	40 lesiones	VizLite	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	100	14	80	100	-	0,86	++	B	2++	B

Farah, 2007 (25)	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. <i>Oral Oncology</i> . 2007;43(8):820-4. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.10.005	55 lesiones	ViziLite	Biopsia	Lesiones blancas de la mucosa oral	100	0	18	0	-	1	++	A	2++	B
Epstein, 2008 (26)	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 (published online ahead of print Nov, 8, 2007). <i>Oral Oncol</i> . 2008;44(6):538-44.	97 lesiones	ViziLite	Biopsia	Lesiones blancas de la mucosa oral	100	0	21	0	-	1	++	A	2++	B
Awan, 2011 (4)	Awan KH, Morgan PR, Warnakulauriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLiteTM) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. <i>J Oral Pathol Med</i> . 2011;40:541-4.	126	ViziLite	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	77,1	26,8	39,5	66,7	1,17	0,94	++	B	2++	B
Ujaoney, 2012 (27)	Ujaoney S, Motwani MB, Degwekar S, et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a cross-sectional study. <i>BMC Clin Pathol</i> . 2012;12:6.	99 lesiones	ViziLite	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	100	1	N ESP	N ESP	N ESP	N ESP	-	B	2-	No posible
Mojsa, 2012 (22)	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. <i>The Journal of Craniofacial Surgery</i> . 2012;23(2):e162-4. doi:10.1097/SCS.0b013e31824cdbea	41 lesiones	ViziLite	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	79	17	57	37	0,80	1,05	++	B	2++	B

Vashist, 2014 (23)	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. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014;8(4).	35 lesiones	ViziLite	Biopsia	Leucoplasia y cáncer oral	91	91	95	84	10,11	0,09	++	B	2++	B
McIntosh, 2009 (28)	McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (MicroLux/DLTM) in the visualisation of oral mucosal lesions. Oral Oncol. 2009;45:e227-31.	50 lesiones	MicroLux DL	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	77,8	70,7	36,8	93,5	3,18	0,37	++	B	2++	B
REFLECTANCIA DEL TEJIDO + TINCIÓN AZUL DE TOLUIDINA (BT)															
Ujoaney, 2012 (27)	Ujoaney S, Motwani MB, Degwekar S, et al. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a crosssectional study. BMC Clin Pathol. 2012;12:6.	99 lesiones	ViziLite Plus con BT	Biopsia	Lesiones de la mucosa oral	59	78	NESP	NESP	NESP	NESP	-	B	2-	No posible
Epstein, 2008 (26)	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 (published online ahead of print Nov, 8, 2007). Oral Oncol. 2008;44(6):538-44.	97 lesiones	ViziLite Plus con BT	Biopsia	Lesiones blancas de la mucosa oral	100	55	37	100	-	0,45	++	A	2++	B
Mehrotra, 2010 (29)	Mehrotra R, Sing M, Thomas S, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. JADA 2010;141:151-6.	102 lesiones	ViziLite Plus con BT	Biopsia	Leucoplasias	0	75,5	0	94,8	0,75	-	++	A	2++	B
AUTOFLUORESCENCIA															

Poh, 2006 (30)	Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. Clin Cancer Res. 2006;12:6716-22.	20 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Pacientes con cáncer confirmado de la cavidad oral	100	78	66	100	-	0,22	++	B	2++	B
Kois, 2009 (31)	Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. Dent Today. 2006;25:94-7.	4 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	98	100	NESP	NESP	NESP	-	-	B	2-	No posible
Lane, 2006 (32)	Lane P, Gillhuly T, Whitehead P, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. J Biomed. Opt. 2006;11:024006-1-7.	50 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral con biopsia confirmada de displasia o cáncer oral	98	100	100	86	50	0	++	B	2++	B
Mehrotra, 2010 (29)	Mehrotra R, Sing M, Thomas S, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. JADA. 2010;141:151-6.	156 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	50	38,9	6,4	90,3	0,77	1,22	++	B	2++	B
Awan, 2011 (4)	Awan KH, Morgan PR, Warnakulauriya S. Utility of chemiluminescence (VizLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. J Oral Pathol Med. 2011;40:541-4.	126 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	87,1	21,4	58,1	57,1	1,65	0,9	++	B	2++	B
Scheer, 2011 (33)	Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosal lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;111:568-77.	64 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	100	80,8	54,5	100	-	0,192	++	B	2++	B

Farah, 2012 (34)	Farah C, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope) in the visualization of oral mucosal lesions. <i>Head Neck</i> . 2012;24:856-62.	118 lesiones	VelScope (rango 400/460)	Biopsia	Lesiones premalignas de la mucosa oral	30	63	19	75	0,9	1,23	++	B	2++	B
Moro, 2010 (35)	Moro, A, Di Nardo, F, Boniello, R, Marianetti, TM, Cervelli, D, Gasparini, G, Pelo, S. Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. <i>The Journal of Craniofacial Surgery</i> . 2010;21(6):1899-903. doi:10.1097/SCS.0b013e3181f4afb4	32 lesiones	Autofluorescencia (rango 470/610)	Biopsia	Leucoplasias y seguimiento de pacientes operados de cáncer	100	95	92	100	-	0,05	++	B	2++	B
Yang, 2013 (36)	Yang SW, Lee YS, Chang LC, Chien HP, Chen, TA. Light sources used in evaluating oral leukoplakia: broadband white light versus narrowband imaging. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> . 2013;42(6):693-701. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583318	317 lesiones	Autofluorescencia (rango 415/570 nm)	Biopsia	Leucoplasias homogéneas y no homogéneas	87,4	93,54	73,44	97,23	-7,42	-0,07	++	A	2++	B
Yang, 2013 (36)	Yang SW, Lee, YS, Chang, LC, Chien, HP, Chen TA. Light sources used in evaluating oral leukoplakia: broadband white light versus narrowband imaging. <i>International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> . 2013;42(6):693-701. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583318	317 pacientes	Autofluorescencia (rango 415/570 nm), combinada con luz blanca natural	Biopsia	Leucoplasias homogéneas y no homogéneas	100	60,8	33,96	100	-	0,39	++	A	2++	B

P5: ¿Es la citología por raspado un método útil en el diagnóstico de la leucoplasia oral?
TABLA P5-1

Nombre	Referencia	Nº lesiones	Tipo de técnica	Gold estándar	Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo	Likelihood Ratio Positivo	Likelihood Ratio Negativo	Calidad	Validez externa	Valoración global	Grado de recomendación
Mehrotra, 2008	Mehrotra, R, Singh, MK, Pandya, S, Singh, M. The use of an oral brush biopsy without computer-assisted analysis in the evaluation of oral lesions: a study of 94 patients. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics. 2008;106(2):246-53.	79	Convencional (Cytobrush)	Biopsia	Lesiones premalignas	76,8	93,3	90,9	91,3	11,46	0,25	++	B	2++	B
Rahman, 2012	Rahman F, Tippu SR, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath, BC, Bhargava, A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. Quintessence International (Berlin, Germany : 1985). 2012;43(1):51-9.	107	Convencional con Azul de Toluidina (Cytobrush)	Biopsia	Lesiones premalignas	77,96	70,37	59,37	85,18	2,63	0,31	++	B	2++	B

Estudios sobre citología con citometría asistida por ordenador (Oral CDX)															
Sciubba, 1999	Sciubba, JI. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. Journal of the American Dental Association. 1999;130(10):1445-57.	298	Cytometría asistida por ordenador (Oral CDX)	Biopsia	Lesiones premalignas	100	93	88	100	14,29	0,00	++	B	2++	B
Svirsky, 2002	Svirsky JA, Burns JC, Carpenter, WM, Cohen, DM, Bhattacharyya, I, Fantasia, JE, Zunt, SL. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. General Dentistry. 2002;50(6):500-3.	243	Cytometría asistida por ordenador (Oral CDX)	Biopsia	Lesiones premalignas	96	25	38	93	1,28	0,16	++	B	2++	B
Poate, 2004	Poate TWJ, Buchanan JAG, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. Oral Oncology. 2004;40(8):829-34.	112	Cytometría asistida por ordenador (Oral CDX)	Biopsia	Lesiones premalignas	71,4	32	44,1	60	1,05	0,89	++	B	2++	B
Scheifele, 2004	Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. Oral Oncol. 2004;40(8):824-8.	96	Cytometría asistida por ordenador (Oral CDX)	Biopsia	Lesiones premalignas	92,3	94,3	85,7	97,1	16,19	0,08	++	B	2++	B

Bhoopathi, 2009	Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas, AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. Cancer. 2009;115(5):1036-40.	152	Cytometria asistida por ordenador (Oral CDX)	Biopsia	Lesiones premalignas	8,33	98,5	33,3	92,6	5,55	0,93	-	B	2-	No posible
Estudios sobre citología con citometría basada en DNA image cytometry															
Maraki, 2004	Maraki D, Yalcinkaya S, Pomjanski N, Megahed M, Boecking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric examination of oral lesions in lichen planus. J Oral Pathol Med. 2006;35(4):227-32.	98	DNA image cytometry	Biopsia	Lesiones premalignas	100	97,4	89	100	38,46	0,00	++	B	2++	B
Remmensch, 2004	Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A. [Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2004;8(4):229-36.	322	DNA image cytometry	Biopsia	Lesiones premalignas	97,8	100	10	98,1	Infinito	0,02	++	B	2++	B
Estudios sobre citología basado inmunocitoquímica															
Driemel, 2007	Driemel O, Dahse R, Berndt A, Pistner H, Hakim SG, Zardi L, Reichert TE, Kosmehl H. High-molecular tenascin-C as an indicator of atypical cells in oral brush biopsies. Clin Oral Investig. 2007;11(1):93-9.	159	Immunocytochemistry with high molecule Tn-C	Biopsia	Lesiones premalignas	95	99	98	97	95,00	0,05	++	B	2++	B

Driemel 2007	Driemel O, Dahse R, Hakim SG, Tsioutsias T, Pistner H, Reichert TE, Kosmehl H. Laminin-5 immunocytochemistry: a new tool for identifying dysplastic cells in oral brush biopsies. <i>Cytopathology</i> . 2007;18(6):348-55.	93	Immunocytochemistry with high molecule Tn-C	Biopsia	Lesiones premalignas	93	100	100	100	97	Infinito	0,07	++	B	2++	B
Estudios sobre citología realizados en medio "liquid-based"																
Perez-Sayans, 2012	Pérez-Sayáns M, Reboiras-López MD, Gayoso-Diz P, Seijas-Naya F, Antúñez-López JR, Gándara-Rey JM, García-García A. Non-computer-assisted liquid-based cytology for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. <i>Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission</i> . 2012;87(1):59-65.	48	Cytobrush y Preserv-cyt (Liquid-based)	Biopsia	Lesiones premalignas	69	100	100	100	71	Infinito	0,31	++	B	2++	B
Estudios sobre citología basado en desbalance alélico entre cromosomas																
Bremmen, 2009	Bremmer JF, Graveland AP, Brink A, Braakhuis, BJM, Kuik DJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. Screening for oral pre-cancer with noninvasive genetic cytology. <i>Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)</i> . 2009;2(2):128-33	25	Allelic imbalance cromosomas	Biopsia	Leucoplasias	55	68,75	50	73	73	1,76	0,65	++	A	2++	B

P6: ¿Son la edad y/o el sexo factores relevantes en la transformación maligna de la leucoplasia oral?
TABLA P6-1

Nombre	Referencia	Tipo de estudio	Nº pacientes	CC pacientes y población	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen de resultados	Problemas específicos del artículo	Valoración calidad artículo (interna)	Validez externa	Valoración global	Grado de recomendación
Estudios sobre leucoplasia (excluyendo la leucoplasia verrugosa proliferativa) con o sin displasia												
Scheepman 1998	Scheepman 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 Oncology; 1998;34(4):270-5. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813722	Serie de casos	166	Leucoplasia oral - Holanda	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Media de edad e intervalo Porcentaje de transformación por sexo	Edad TM (Tranf. Maligna) 67,1 (44-87) / NTM 55,8 (23-91) (p<0,001) Sexo: Hombre 4/76; Mujer 16/90 (p<0,025)	Población adecuada	++	++	3	D
Liu 2010	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;10(1):685. Retrieved from http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/685	Serie de casos	218	Leucoplasia oral - China	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 60 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: <60 27/155; >60 12/63 (p=0,086) Sexo: Hombre 15/110; Mujer 24/108 (p=0,084)	Población adecuada	++	++	3	D
Lind 1987	Lind, PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. Scandinavian Journal of Dental Research. 1987;95(6):449-55.	Serie de casos	177	Leucoplasia oral - Noruega	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Edad media y desv. estándar en el grupo general y en el grupo con malignización. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: Grupo general 57,7 años +/- 13,8; Grupo malignización 67,9 años +/- 10,3 (p>0,05) Sexo: Hombre 8/122; Mujer 6/55 (p<0,05)	Población adecuada	++	++	3	D

Hogewind 1989	Hogewind WF, van der Kwast WA, van der Waal I. Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery : Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 1989;17(3):128-33. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651483	Serie de casos	46	Leucoplasia oral – Holanda	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 60 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: >60 3/37; <60 0/47 (p<0,05) Sexo: Hombre 0/50; Mujer 3/34 (p<0,05)	Población adecuada	+	++	3	D
Lee 2000	Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Lippman SM. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2000;6(5):1702-10. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10815888	Serie de casos	70	Leucoplasia oral con displasia – EE.UU.	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 60 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: >60 16/35; <60 6/35 (p=0,05) Sexo: Hombre 7/33; Mujer 15/37 (p=0,22)	Se selecciona sólo leucoplasias con displasia. No es adecuado para establecer conclusiones relativas a toda la población, sino a una parte de ellas	+	+	3	D (con aplicación en sólo un sector de la población)
Estudios sobre leucoplasia verrugosa proliferativa (con o sin displasia)												
Liu 2011	Liu W, Shen XM, Liu Y, Li J, Zhou ZT, Wang LZ. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2011;40(4):312-6. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342275	Serie de casos	53	Leucoplasia verrugosa proliferativa – China	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 65 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: <65 3/30; >65 8/23 (p=0,041) Sexo: Hombre 5/33; Mujer 6/20 (p=0,296)	Complementa los estudios sobre leucoplasias no verrugosas	+	+	3	D (con aplicación en sólo un sector de la población)

Estudios sobre lesiones premalignas de la mucosa oral con displasia												
Liu 2011 (b)	Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou, ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. <i>Histopathology</i> . 2011;59(4):733-40. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21916948	Serie de casos	138 pacientes (115 leucoplasias y 23 líquen plano)	Lesiones orales con displasia - China	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 60 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: >60 11/40; <60 26/98 (p=0,260) Sexo: Hombre 11/55; Mujer 26/83 (p=0,524)	Incluye lesiones fuera de la GPC. Podría servir como orientación, pero no se puede incluir en recomendaciones	++	-	3	-
Ho 2012	Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Shaw RJ. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. <i>Oral Oncology</i> . 2012;48(10):969-76. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579265	Serie de casos	91 pacientes (83 leucoplasias o eritroplacias)	Lesiones orales con displasia - Reino Unido	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de malignización por encima y debajo de 50 años y de 60 años. Porcentaje de transformación por sexo	Edad: >60 15/28; >50 y <60 12/37; <50 4/26 (p=0,19) Sexo: Hombre 8/49; Mujer 12/42 (p=0,57)	Incluye lesiones fuera de la GPC. Podría servir como orientación, pero no se puede incluir en recomendaciones	++	-	3	-
Mehanna 2009	Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. <i>Head & Neck</i> . 2009;31(12):1600-9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455705	Meta-análisis	161 pacientes de 3 estudios	Lesiones orales con displasia - Reino Unido	Factores relacionados con la transformación maligna de la lesión	Porcentaje de transformación por sexo	Sexo: Hombre 16/78; Mujer 22/83 (p<0,05)	Incluye lesiones fuera de la GPC. Podría servir como orientación, pero no se puede incluir en recomendaciones	++	-	1	-

P7: ¿Es el tiempo de evolución un factor relevante en la transformación maligna de la leucoplasia oral?
TABLA P7-1

Autor	Referencia	Tipo Estudio	Población	Nº Pacientes	Nº Lesiones	Tipo Lesión	Objetivo	Tiempo de seguimiento	% TM	Tiempo Evolución: DP-COCE	Tiempo Evolución: LP-COCE	Sesgo	NE	GR
Ho 2012	The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia	Serie de casos	Liverpool Atención 3ª Lesiones sospechosas de displasia	91	91	Lesiones con DP	Analizar factores relacionados con la TM	1984-2011 describe el seg (Media: 54 meses)	25%	Media: 48 meses 2 años: 12% 5 años: 22% KM: 3% y 15% a 2 y 5 años		Incluye otras lesiones que no son LP - Todas con DP	3	D
Ardüino 2009	Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up	Serie de casos	Turin Dpto. Medicina Oral. Universidad Turin	207	207	LP con DP	Factores relacionados con la TM con/sin cirugía	1991-2007 Media: 54 meses	7,24%	Media: 29,8 mss (9-120 meses) (66,6% TM en los 2 primeros años)		Sólo LP con DP	3	D
War-nak. 2011	Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England	Serie de casos	Guy's Hospital London	T: 1357 LP: 335 (24,7%)	1357 (DOPM) LP: 335 (24,7%)	LP	Frecuencia de TM y factores relacionados	1990 -2005 Media: 9 años	LP + QF: 11% TMG: 6,9%	TMA con DP: 6,6%	TMA sin DP: 0,3% TARDIO (últimos periodos del seguimiento)	Incluye todos DOPM: 25% son LP Incluye la QF dentro de las LP	3	D
Brouns 2014	Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients	Serie de casos	Ámsterdam Dpto Cirugía Oral y max Hospital Universitari	144	144	LP con diagnóstico HP	Factores relacionados con la TM	1997 -2012 Media: 51,2 ms (12-179)	TMG: 11% TMA: 2,6%		Media: 57 meses (20-94ms)	Incluye la QF dentro de las LP	3	D

Holms-trup 2006	Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions	Serie de casos	Copenhague Facultad de Odontología y Cirugía Oral y Maxf. Hospital Universitario	236	269	Leucoplasia / eritropiasia	Factores relacionados con la TM / resultados exéresis quirúrgica	1977-97 Media: 6 años	TM tras cirugía: 12% TM sin cirugía: 4% no hay estadística sobre relación tiempo seguimiento -TM			Cirugía: 6,8 años (1,5-18,6) No Cirugía: 5,5 años (1,1-20,2)	Los dos grupos son diferentes: 1. CIRUGÍA: LP con DP y localización AR 2. NO CIRUGÍA: LP sin DP y localización BR	3	D
Hsue 2007	Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital	Serie de casos	Taiwán sur Universidad y Hospital de Taiwan	1458	1458	DOPM con HP	Estimar incidencia y tiempo de TM	1991-2001	TMG: 3,02% para todos los DOPM TMA: 0,005 % el primer año de seguimiento TMA: 0,05 % el 10º año de seguimiento	Media: 28,2 meses	Media: 41,3 meses	Consumidores de betel, tabaco y alcohol Incluye todos los DOPM	3	D	
Napier 2003	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters	Serie de casos	Irlanda Norte: Labs de AP de Facultad de Odontología y Asociación de Hospitales	50	50	LP: con HP >24 meses	Factores relacionados con la TM	1975 - 1991 Media: 97 meses (22-174)	AR: 34% BR: 33,3%		Media: 71 meses (22-156 meses) (10 de 17 pacientes TM > 10 años de seguimiento)	Grupo pequeño Solo incluye pacientes biopsiados 2 veces (gran sospecha de malignidad que explicaría el elevado % de TM)	3	D	

Schepman 1998	Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands	Serie de casos	Ámsterdam Dpto. Cirugía Oral y Hospital Universitari	166	166	LP	Factores relacionados con la TM	1973-1997 Media: 29 meses (6 – 209)	TMA: 2,9% TMG: 12%	- Media: 32mss (6-20 lmeses) - Tiempo estimado de TM=200,8m eses (16años) en el 50% de pacientes - A>sgto>TM	-Incluye LVP -incluye pacientes con corto seguimiento (6 meses)	3	D
Saito 1999	High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias	Serie de casos	Japón Dpto. Cirugía Oral y de Patología Oral. Facultad de Odontología	111 LM: 12 LL: 99	134	LP	Analizar factores ClínicoPatológicos y potencial maligno de la LM	1976-96 Media 4años (7 meses-16años)	TMG:7,4% <u>LL</u> : TMG: 5.1% en 9 años ± 3 TMA: 0.6% <u>LM</u> : TMG: 25.0% en 4 años ± 1 TMA: 6.3%	Tipo de paciente: más temprana en LL que en LM	Excluye la LVP	2+	D
Silverman 1997	Proliferative verrucous leukoplakia	Serie de casos	California Dpto. Med Oral. Univ.	54	139:2,6 lesiones/paciente	LVP	Factores Clin Patol y potencial TM de LVP	Media: 11,6años (1-39 años)	70,3%	Media: 7,7años		2++	C
Liu 2011	Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases	Serie de casos	China Facultad Odonto y hospital	53	53	LV	Factores ClinPatol de la LV y factores de riesgo asociados a TM	1996 – 2009	20,8%	Media: 31,5 meses (8-96meses)		2++	C
Mehana 2009	Treatment and follow-up of oral dysplasia — a systematic review and meta-analysis	Metátesis	UK	992	992	Le- siones orales con displasia	Riesgo e intervalo de TM en pacientes con DP	1966-2008	12,1%	4,3 años (0,5-16 años)	No aclara si solo incluye LP o tambien otras lesiones. Search terms: no excluye lesiones no LP	1-	-

Abreviaturas: LP: Leucoplasia / DP: Displasia / LM: Leucoplasia múltiple / LL: Leucoplasia localizada / HP: Histopatología / DOPM: Desorden oral potencialmente maligno / EP: Eritroplasia / LVP: Leucoplasia verrucosa proliferativa / LV: Leucoplasia verrucosa / TM: Transformación maligna global / TMG: Transformación maligna global / TMA: Transformación maligna anual / QF: Queratosis friccional / AR: Alto riesgo según localización / BR: Bajo riesgo según localización

TABLA P7-2 (Artículos excluidos)

Autor y año	Referencia	Motivo exclusión
Cowan CG 2001	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. Oral Diseases. 2001;7: 18-24	No aporta datos clínicos, solo histológicos: No displasia, displasia y carcinoma. Incluye lupus eritematoso y líquen plano. Imposible obtener conclusiones
Kuribayashi Y 2012	Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. J Oral Pathol Med. 2012;41:682-8	Solo hace referencia a los resultados del tratamiento quirúrgico
Silverman S 1996	Leukoplakia, dysplasia, and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1996;82:3	Comentario personal de una página en una editorial.
Hogewind WFC 1989	Oral Leukoplakia, with Emphasis on Malignant Transformation. A Follow-Up Study of 46 Patients. J. Cranio-Max.-Fac. Surg. 1989;17:128-33	Sesgo en porcentaje de transformación maligna: datos infrarrecogidos. Incluyen otras lesiones que no son leucoplasias sin identificarlas. 38 de 84 pacientes perdidos en el 1º año de seguimiento.
Bánóczy J 1976	Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia Analysis and follow-up study of 12 cases. Oral Surg. 1976; 42: 766-74.	Año de publicación
Lee JJ 2.000	Predicting Cancer Development in Oral Leukoplakia: Ten Years of Translational Research. Clin Cancer Research. 2000; 6:1702-10	Valoración del tratamiento con isotretinoína

P8: ¿La localización de la leucoplasia influye en su riesgo de transformación maligna?
TABLA P8-1

Autor	Referencia	Tipo Estudio	Origen	Nº Pacientes	Nº Lesiones	Tipo Lesión	Objetivo	Localización	Malignización	Sesgo	Nivel Evidencia	Grado Reco
Ho 2012	The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia	Serie de casos	Liverpool UK Atención 3ª Lesiones sospechosas de displasia epitelial	91	91	Lesiones con DP	Analizar factores relacionados con la TM	Suelo boca: 40(44%) Mucosa b: 16(18%) Lat lengua: 15(16%) Otros: 20(22%)	A los 5 años/ A los 2 años Suelo boca: 3 (8%) - 3% Mucosa b: 29% - 6% Lat lengua: 53% - 29% p=0,002 Otros: 18% - 11% (a los 5 años % / HR)	Incluye otras lesiones que no son LP y no especifica que son -Llamativo: siendo lesiones con DP hay 71% de homogéneas	3	D
Arduino 2009	Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up	Serie de casos	Turin Dpto. Medicina Oral. Universidad Turin	207	207	LP con DP	Factores relacionados con la TM con/sin cirugía	Encía: 16/7.7% Lengua: lat: 69/33.3% Suelo boca : 19/ 9.2% Paladar: 21 /10.1% Yugal: 68 /32.9% Labio: 14 /6.8%	Encía: 2 lss (12,5%) Lenguae: lat: 6 lss (8,6%) Suelo boca : 1 lss (5,2%) Yugal 3 (4,4%) Labios: 0 p>0,005	Solo LP con DP	3	D
Warinak. 2011	Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England	Serie de casos	Londres Kings College. Centro de colaboración de la OMS sobre cancer y precancer oral	T: 1357 LP:335 (24,7%)	1357 (DOPM) LP: 335 (24,7%)	LP	Frecuencia de TM y Factores relacionados	TODOS LOS DOPM: Mucosa bucal: 566 Lengua: 228 Suelo de boca: 53 Labio: 58 Otros: 452	TODOS LOD DOPM: Mucosa bucal: 10 (1.8%) HR: 1 Lengua: 11 (4.8%) HR: 2,91 Suelo de boca: 6(11.3%) HR: 7,74 Labio: 3 (5.2%) HR: 3,21 Otros: 5 (1.1%) HR	-Incluye todos DOPM: 25% son LP -Incluye la QF dentro de las LP	3	D

Brouns 2014	Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients	Serie de casos	Amsterdam Dpto Cirugía Oral y Max Hospital Universitario	144	144	144	LP con diagnóstico HP	Factores relacionados con la TM	Lengua (dorso y lat): 43 Suelo de boca: 25 Labio inf: 3 Paladar duro: 10 Mucosa bucal: 9 Aveolo y encía sup: 13 (incluye QF) Alveolo y encía inf: 18 (incluye QF) Múltiples loc.: 23 ----- Loc. alto riesgo (suelo boca y lengua): 68 Loc. bajo riesgo (resto): 76	Lengua (dorso y lat): 8 Suelo de boca: 1 Labio inf: 1 Paladar duro: 2 Mucosa bucal: 2 Alveolo y encía sup: 0 Alveolo y encía inf: 0 Múltiples loc: 2 P:0,144 ----- Loc. alto riesgo vs loc. bajo riesgo P:0,408	No excluyen queratosis friccional	3	D
Holms-trup 2006	Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions	Serie de casos	Copenhague Facultad de Odontología y Cirugía Oral y Maxf. Hospital Universitario	236	269	269	Leucoplasia / eritroplasia	Factores relacionados con la TM / resultados eeresis qgca	CIRUGIA: Suelo boca: 35 Ventral lengua: 8 Lat lengua: 10 Dorso lengua: 0 Mucosa Bucal: 15 Paladar: 6 Encía: 8 Labio: 3 NO CIRUGÍA: Suelo boca: 40 Ventral lengua: 10 Lat lengua: 2 Dorso lengua: 1 Mucosa Bucal: 75 Paladar: 7 Encía: 18 Labio: 11	ALTO RIESGO: (suelo boca, lat y vent lengua) AR + Ciru: 13%TM AR NO CIRU: 4% BAJO RIESGO: (Dorso lengua, m.bucal, paladar, encía y labio) BR + CIRUGÍA: 10% TM BR NO CIRU: 4% Diferencia no sig. Se intervinieron lesiones con displasia y aquellas localizadas en zonas de Alto Riesgo	Los dos grupos son diferentes: 1. CIRUGÍA: LP con DP y localización AR 2. NO CIRUGÍA: LP sin DP y loc BR	3	D

Napier SS 2003	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters	Serie de casos	Irlanda Norte: Labs de AP de Facultad odontológica y Asociación de Hospitals	50	50	LP: con HP >24 meses	Factores relacionados con la TM	AR:29 (lat y ventral lengua + suelo boca) BR:21 (resto)	AR: 10 TM (34%) BR: 7 TM (33,3%) AR vs BR: No differences $p=0,351$	-Grupo pe-queño -Base Dats: lab - Solo incluye pacientes biopsiados 2 veces (gran sospecha de malignidad que explicaría el elevado % de TM)	3	D
Schepman 1998	Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands	Serie de casos	Ámsterdam Dpto. Cirugía Oral y Maxf Hospital Universitario	166	166	LP	Factores relacionados con la TM	Bermellon labial: 6 Comisuras: 13 Mucosa bucal: 13 Alveolo y encia sup.: 14 Alveolo y encia inf.: 6 Paladar duro: 3 Lengua(dorso y lateral):54 Suelo boca: 32 Múltiples loc.: 25 ----- Loc. de AR(Lengua y suelo boca + múltiples con esta loc.): 101 Loc. de BR (resto de loc incluyendo LM sin afectación de lengua y suelo boca): 65	- AR 15 TM - BR: 5 TM $p>0,05$	- 44 LP sin biopsia - Incluye LVP pero no específica cuantos . Solo da el nº de HOMO y NO HOMO - Incluye pacientes con corto seguimiento (6 meses)	3	D

Saito 1999	High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias	Serie de casos	Japón Dpto. Cirugía Oral y de Patología Oral. Facultad de Odontología	111: LM: 12 LL: 99	134	LP	Analizar factores Clínico-Patológicas y potencial maligno de la LM	<u>LL</u> Encía 38 (36.9) Lengua: 34 (33.0) Mucosa bucal: 16 (15.5) Paladar: 13 (12.6) Suelo de boca: 2 (1.9) Total 103 (100.0) <u>LM</u> Encía: 15 (48.4) Lengua: 3 (9.7)a Mucosa bucal: 9 (29.0) Paladar: 1 (3.2) Suelo de boca: 3 (9.7) Total 31 (100.0)	>TM en LM extensas vs LL p=<0,05 ----- >TM en encía y lengua LM >TM en encía y mucosa bucal -----	No aporta datos estadísticos sobre localizaciones	2+	D
Silverman 1997	Proliferative verrucous leukoplakia	Serie de casos	California Dpto. Med Oral. Univ.	54	139:2,6 lesiones/paciente	LVP	Factores ClínPatol y potencial TM de LVP	Mucosa bucal: 31 (57%) Encía: 29 (54%) Lengua: 29 (54%) Suelo boca: 22 (41%) Paladar: 19 (35%) Labio: 9 (17%)	Encía: 11 (29%) Lengua: 10 (26%) Mucosa bucal: 6 (16%) Suelo de boca: 5 (13%) Paladar: 5 (13%) Labio: 1 (3%) (lengua y encía: p=0,13)		2++	C
Liu W 2011	Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases	Serie de casos	China Facultad odontología y hospital	53	53	LV	Factores ClínPatol de la LV y factores de riesgo asociados a TM	Lengua: 22 (41.5) Mucosa bucal: 13 (24.5) Encía: 8 (15.1) Suelo boca: 4 (7.5) Paladar: 4 (7.5) Labio: 2 (3.6)	Lengua 2(18,2%) Encía 4 (36,4%) Otras locs.: 5(45%) P=0,029 (lengu y encía) Análisis regresion univariate: Encía vs lengua: 10 veces >riesgo. p=0,025 Análisis regresion multivariate: Encía vs lengua: 20,81 veces >riesgo. p=0,012		2++	C

Lee 2006	Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors	Serie de casos	Taiwan Hospital Universitario	1.046	1.046	1.046 1997-2004 Seguimiento activo	LP (clín y HP)	Determinar prevalencia y factores de riesgo de la TM de la LK	Mucosa Bucal: 660 (63%) Lengua: 253 (24,1%) Encía sup: 4 (0,48%) Encía inf: 49 (4,68%) Suelo boca: 8 (0,76%) Paladar duro: 10 (0,96%) Paladar blando: 22 (2,1%) Mucosa labial sup: 6 (0,57%) Mucosa labial inf.: 34 (3,25%)	- $P < 0,05$ para TM y DP MUCOSA BUCAL: 59 (OR=1) LENGUA Y SUELO: 65 (OR=3,38) OTROS: 11 (or= 0,98) - $P < 0,05$ PARA TM: suelo boca y lengua (or=2,72) TM de LP No Homo en lengua/suelo boca vs TM de LP Homo en otra loc. $p < 0,05$	75,9% consumidores de betel	2+	D
Dost 2013	A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia	Serie de casos	Brisbane, Australia Centro de referencia en medicina oral	216	260	260 biopsias en todo el seguimiento	DOPM. Grupos según HP: - NO displasia - displasia - dis- - plasia - Li- - quen P - COCE	Identificar signos clínicos de displasia o TM	Mucosa bucal: 79 (31,2%) Lengua: 76 (29,2) Encía: 44 (16,9) Bermellón: 23 (8,8) Suelo boca: 27 (10,4) Paladar: 9 (3,5) Mucosa labial: 2 (0,8)	Mucosa bucal: 0 Lengua: 9 (33,3%) Encía: 8 (29,6%) Bermellón: 3 (11,1%) Suelo boca: 5 (18,5%) Paladar 2 (7,4%) Mucosa labial: 0 LP HOMOGENEAS OR: 2,6 DP y TM para lesiones localizadas en lengua/suelo boca en comparación con otras localizaciones LP HOMO: $p = 0,05$ para loc /displasia	- LP sin DP incluyen: hiperqueratosis, hiperplasia, candidiasis hiperplásica y atipia - Se incluyen casos de liquen plano oral	3	D
Bagan JV 2011	Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases	Serie de casos	Hospital Universitario Valencia	55			LVP	Analizar diferencias entre LVP con TM y sin TM	Encía: 89,1% Lengua: 49,1% Mucosa bucal: 47,3% Paladar: 27,3% Labios: 7,3%	Encía: 85,2% Lengua: 55,6% Mucosa bucal: 51,9% Paladar: 29,6% Suelo boca: 14,8% Labios: 7,4%		2++	C

War-nakula-suriya S 2015	Malignant trans-formation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies	Revisión sistemática -solo estudios observacionales -24 estudios	11.423	11.423	LP	Valorar potencial de TM de la LP	- Mucosa bucal: 18,4% - Otros: 17,24% - Lengua: 16,14%	- Lengua: 24,22% - Lengua + suelo de boca: 14,85% - mucosa bucal: 3,53% - encia y paladar: rara vez	Excluye: - LVP -excluye ensayos clínicos y revisiones	
--------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------	--------	----	----------------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	--

Abreviaturas: LP: Leucoplasia / DP: Displasia / LM: Leucoplasia múltiple / LL: Leucoplasia localizada / HP: Histopatología / DOPM: Desorden oral potencialmente maligno / EP: Eritroplasia / LVP: Leucoplasia verrugosa proliferativa / LV: Leucoplasia verrugosa / TM: Transformación maligna / TMG: Transformación maligna global / TMA: Transformación maligna anual / QF: Queratosis friccional / AR: Alto riesgo según localización / BR: Bajo riesgo según localización / HOMO: Homogeneo / OR: Odd ratio

TABLA P8-2 (Artículos excluidos)

Autor y año	Referencia	Motivo exclusión
Cowan CG 2.001	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. Oral Diseases. 2001;7:18-24	No aporta datos clínicos, solo histológicos: No displasia, displasia y carcinoma. Incluye lupus eritematoso y líquen plano. Imposible obtener conclusiones
Kuribayashi Y 2012	Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. J Oral Pathol Med. 2012;41:682-8	Solo hace referencia a los resultados del tratamiento quirúrgico
Silverman S 1996	Leukoplakia, dysplasia, and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1996;82:3	Comentario personal de una página en una editorial.
Mehana HM 2009	Treatment and follow-up of oral dysplasia . A sytematic review and meta-analysis. Head Neck. 2009;31:1600-9	3 de los artículos revisados hacen referencia a la localización, sin especificar cuales ni dar detalles mas allá de apuntar un mayor riesgo para la lengua en relación a otras localizaciones.
Bánóczy J 1976	Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia Analysis and follow-up study of 12 cases. Oral Surg. 1976;42:766-74.	Año de publicación
Lee JJ 2.000	Predicting Cancer Development in Oral Leukoplakia: Ten Years of Translational Research. Clin Cancer Research. 2000;6:1702-10	Valoración del tratamiento con isotretinoína
Napier SS 2008	Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature J Oral Pathol Med. 2008;37:1-10	Opinión de expertos basada en la lectura de la literatura sin describir la metodología de la búsqueda bibliográfica
Hogewind WFC 1989	Oral Leukoplakia, with Emphasis on Malignant Transformation. A Follow-Up Study of 46 Patients J. Cranio-Max.-Fac. Surg. 1989;17:128-33	Sesgo en porcentaje de transformación maligna: datos infrarecogidos. Incluyen otras lesiones que no son leucoplasias sin identificarlas. 38 de 84 pacientes perdidos en el 1º año de seguimiento.
Van der Waal I 2010	Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. Oral Oncology 46. 2010:423-5	Opinión personal Generalidades
Van der Waal I 2014	Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19 (4):e386-90.	Opinión personal Generalidades

P9: ¿Las leucoplasias orales no homogéneas (leucoplasia nodular, eritroleucoplasia y verrugosa) presentan una mayor tasa de transformación maligna que las homogéneas?
TABLA P9-1

Autor	Referencia	Tipo Estudio	Origen	Nº Pacient	Nº Lesiones	Tipo Lesion	Objetivo	Leucoplasia Homogenea	Leucoplasia no Homogenea	Transforma Maligna	Sesgo	NE	GR
Ho MW 2012	The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia	Serie de casos retrospectivo	Liverpool UK Hospital Lesiones sospechosas de displasia e.	91	91	Lesiones con DP	Factores relacionados con la TM	65 (71%)	26(29%): ELP: 18 EOSIVA: 6 ULCERA: 2	LP NO H: 38 %. LP H: 15% P=0,004 OR: 3	-Incluye otras lesiones que no son LP y no especifica que son -Llamativo: siendo lesiones con DP hay 71% de homogéneas	3	D
Arduino 2009	Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up	Serie de casos retrospectivo	Turin Dpto. Medicina Oral. Universidad Turin	207	207	LP con DP	Factores relacionados con la TM con/sin cirugía	35%	65%: - ELP: 34% -ULCEROSA/EROSIVA: 18% - EP: 7% - VERRUGOSA: 6%	- 80% EN LP NO HOMO P>0,005 -DISPLASIA P<0,05 -ELP - DP severa OR=4,95 - ELP - DP moderada: OR= 3,95	Solo LP con DP	3	D
Brouns 2014	Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients	Serie de casos retrospectivo	Ámsterdam Dpto Cirugía Oral y max Hospital Universitario	144	144	LP con diagnóstico HP	Factores relacionados con la TM	65 pacientes	79 pacientes No LVP	LH:4 LNH:12 P=0,086 LVP: 0 casos	-No excluyen QF -No hay tabla de distribución de la forma clínica	3	D

Holms-trup 2006	Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions	Serie de casos	Copenhague Facultad de Odontología y Cirugía Oral y Maxf. Hospital Universitario	236	269	-LH (188) -LNH (66) -EP (15)	Factores relacionados con la TM / resultados eeresis qgca	Cirugía: 41% (39) No Cirugía: 85%(149)	Cirugía: 49%(46) No Cirugía: 12%(20)	NO HOMOG Cirugía: 20% No Cirugía: 15% HOMOG-NE Cirugía: 3% No Cirugía: 3% $OR=7,0.no.H/H$ $P<0,05$	3	D
Napier SS 2003	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters	Serie de casos	Irlanda Norte: Labs de AP de Facultad odontología y Asoc. iación de Hospitals	50	50	LP: con HP >24 meses	Factores relacionados con la TM	28: TM:4 (14%)	22: TM: 13 (50%) (1 eritro: NO COCE)	Homogenea (4) vs NO Homo: 13 $p=0,154$	3	D
Schepman 1998	Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands	Serie de casos	Ámsterdam Dpto. Cirugía Oral y Maxf Hospital Universitario	166	166	LP	Factores relacionados con la TM	LP H: 99	-LP NOH: 57 - LP sin especificar: 6	Mayor TM en LP NOH $p=0,01$	3	D

Saito 1999	High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias	Serie de casos Localizada vs múltiple sin ser LVP	Japon	111: -LM: 12 -LL: 99	134	LP	Características ClinPatol y potencial TM de leuko mult	Pacientes con: -LP Localizadas: 103 -LP Múltiples extensas: 31 -LP Múltiples extensas: 31 -LP Múltiples extensas: 31	-LP L: 103 -LP Múltiples extensas: 31 -LP Múltiples extensas: 31	- Localizada 5.1% en 9 años ± 3 años -TM Anual 0.6% -Múltiple: 25.0% en 4 ± 1 años -TM Anual 6.3% <i>p</i> < 0,02	- No relata la forma clínica solo única o múltiple - No incluye ningún caso de LVP	2+	D
Silverman 1997	Proliferative verrucous leukoplakia	Serie de casos	California Dpto. Med Oral. Univ.	54	139 2,6/paciente	LVP	Características ClinPatol y potencial TM de LVP	Ninguna reseña a aspecto clínico	Ninguna reseña a aspecto clínico	70,3%	Ninguna referencia al aspecto clínico solo a única vs múltiple	2++	C
Dost 2013	A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia	Serie de casos	Brisbane, Australia Centro de referencia en Medicina Oral	216	260 biopsias en todo el seguimiento	1. LPH 2. LP NO H 3. Liquef 4. Otras	Identificar signos clínicos de displasia o TM	71 (27,3%)	110 (42,3%)	1.- LP H: 3,7% 2.- LP NO H: 81,5% 3.- Liquef plano: 3,7% 4. Otras: 11,1%	Incluyen lesiones que no son LP	3	D
Vázquez-Alvarez	Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients	Serie de casos	España	54	54	LP	Analizar: 1. Localización y tipo de LP 2. Correlación clínica patológica de las LK.	51,9%	48,1%: -LV 35,2% -ELP: 9,3% -NODULAR: 3,7%	-----	Se centra en la displasia. No hay seguimiento activo No aporta datos sobre tipo clínico y TM	3	D

Lee 2006	Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors	Serie de casos	Taiwan Hospital Universitario	1.046	1.046	LK (clin y HP)	Determinar prevalencia y factores de riesgo de la TM de la LK	425 (40,63%)	621 (59,36%) Eritroleuko 430 (41,1%) Nodular 78 (7,45%) Verrugosa 113 (10,8%)	- LP H vs LP Nodular: OR=49,62 - L HOMO vs LP V: OR=33 - L HOMO vs ELP: OR=23,68 - L HO vs L NO HOMO: OR=28,13	- 75,9% betel - Proce- dencia hospital: ari- a: mayor TM. ----- Prevalencia no extra- polable a población general	2+	D
Liu 2011	Malignant trans- formation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopatho- logic study of 53 cases	Serie de casos	China Facultad Odonto y hospital	53	53	LPV (NO LP V PROLIFE- RATIVA)	Factores Clin- Patol de la LV y factores de riesgo asocia- dos a TM	-----	-----	20,8%		2++	C
Bagan JV 2011	Malignant trans- formation of proliferative verrucous leuko- plakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases	Serie de casos	Hospital Universitario Valencia	55	55	LVP	Analizar dife- rencias entre LVP con TM y sin TM			49,1%		2++	C
War- nakula- suriya S 2015	Malignant trans- formation of oral leukoplakia: a systematic review of obser- vational studies	Revisión sistemá- tica -solo estudios observa- cionales -24 estu- dios		11.423	11.423	LP	Valorar poten- cial de TM de la LP	1514	1454	L N H: 13,1% p<0,001		2++	C

Abreviaturas: LP: Leucoplasia / DP: Displasia / LM: Leucoplasia múltiple / LL: Leucoplasia localizada / HP: Histopatología / DOPM: Desorden oral potencialmente maligno / EP: Eritroplasia / LVP: Leuco- plasia verrugosa proliferativa / LV: Leucoplasia verrugosa / TM: Transformación maligna / TMG: Transformación maligna global / TMA: Transformación maligna anual / QF: Queratosis friccional / AR: Alto riesgo según localización / BR: Bajo riesgo según localización.

TABLA P9-2 (Artículos excluidos)

Autor y año	Referencia	Motivo exclusión
Cowan CG 2.001	Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. Oral Diseases. 2001;7:18-24	No aporta datos clínicos, solo histológicos: No displasia, displasia y carcinoma. Incluye lupus eritematoso y líquen plano. Imposible obtener conclusiones
Villa A 2011	Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. Australian Dental Journal. 2011;56:253-6	Revisión, sin describir metodología, sobre COCE y eritroplasia. No hace referencia a la LP.
Silverman S 1996	Leukoplakia, dysplasia, and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1996;82:3	Comentario personal de una página la editorial de la revista
Mehana HM 2009	Treatment and follow-up of oral dysplasia . A sytematic review and meta-analyses. Head Neck. 2009;31:1600-9	No hace referencia a la forma clínica
Bánóczy J 1976	Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia Analysis and follow-up study of 12 cases. Oral Surg. 1976;42:766-74.	Año de publicación
Lee JJ 2.000	Predicting Cancer Development in Oral Leukoplakia: Ten Years of Translational Research Clin Cancer Research. 2000;6:1702-10	Valoración del tratamiento con isotretinoína
Hsue SS 2007	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;36:25-9	No describe el tipo clínico solo la forma histopatológica
Hogewind WFC 1989	Oral Leukoplakia, with Emphasis on Malignant Transformation. A Follow-Up Study of 46 Patients. J. Cranio-Max.-Fac. Surg. 1989;17:128-33	Sesgo en porcentaje de transformación maligna: datos infrarecogidos. Incluyen otras lesiones que no son leucoplasias sin identificarlas. 38 de 84 pacientes perdidos en el 1º año de seguimiento.
S. Warnakulasuriya 2011	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;40:677-83	No aporta datos sobre el tipo clínico de leucoplasia
Scheiße C 2003	Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. Oral Oncology. 2003;39:619-25	Solo aporta datos sobre prevalencia. No hace referencia a transformación maligna
Scully C 2014	Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. Oral Diseases 2014; 20, 1–5 doi:10.1111/odi.12208	Opinión personal

P10: ¿Existe un mayor riesgo de que se desarrolle un cáncer oral en pacientes que tiene múltiples leucoplasias?
TABLA P10-1

Nombre	Referencia	Tipo de estudio	Nº pacientes	CC pacientes y población	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen de resultados	Problemas específicos del artículo	Valoración calidad artículo (interna)	Validez externa	Valoración global	Grado de recomendación
Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Dis. 2013;19(7):642-59.	Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. Oral Dis. 2013;19(7):642-59.	Revision	-	LVP	Establecer diferencias entre LVP y leucoplasias múltiples	-	Imposible distinguir LVP de leucoplasias múltiples al inicio	No hace referencia específicamente a la pregunta PICO 10				
Saito T	Saito T, Sugiyama C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Kohgo T, Fukuda H. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. Oral Dis. 1999;5(1):15-9.	Estudio retrospectivo de casos (observacional)	12 pacientes leucoplasia múltiples vs 99 leucoplasia únicas	Leucoplasias múltiples. Leucoplasias localizadas	Estudiar características clínicas copatológicas y potencial de transformación de leucoplasias múltiples	Multiplicidad de lesiones y tasa de transformación	Malignización mayor (p<0.02) en leucoplasia múltiples (3712 vs 5/99)	Población japonesa				
Bagan 2011	Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. Oral Oncol. 2011;47(8):732	Estudio retrospectivo de casos (observacional)	55 pacientes con LVP	LVP	Comparar diferencias clínicas en pacientes con LVP que han desarrollado y que no han desarrollado cancer	Edad, sexo, localización y tabaco en relación a la tasa de transformación de LVP	Los pacientes que desarrollaron cáncer fueron mas significativamente mujeres no fumadoras. Los que desarrollaron más de un cáncer, tenían sobre todo lesiones gingivales	Solo LVP				

P11: ¿Es el tamaño de la leucoplasia oral un factor relevante en relación con su transformación maligna?
TABLA P11-1

Nom- bre	Referencia	Tipo de estudio	Nº pa- cientes	CC pa- cientes y po- blación	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen de resultados	Problemas específicos del artículo	Valoración calidad artículo (interna)	Va- lidez exter- na	Valo- ración global	Grado de recomen- dación
Cere- ro la Piedra 2010	Cerero-Lapedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gó- mez G, Bagán JV. Proliferative verru- cous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(6):e839- 45	Revisión	-	LVP	Establecer crite- rios de diagnós- tico de LVP	-	Lesiones multifocales, progresivas, extensas	Solo LVP				
Sho- pper 2014	Shopper TP, Bran- non RB, Stalker WH. Proliferative verrucous leuko- plakia: an aggres- sive form of oral leukoplakia. J Dent Hyg. 2004;78(3):7.	Caso clínico	1	LVP	Revisión de LVP a propósito de un caso	Datos clínico- patológicos de un caso malignizado	-	Un solo caso de LVP				
van der Waal, 2008	van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leuko- plakia revisited. Oral Oncol. 2008;44(8):719-21	Editorial	-	LVP	-	-	-	No se hace referencia a la pregunta PICO 10				

P12: El grado de displasia epitelial de una leucoplasia oral ¿es un factor predictivo de su transformación maligna?
TABLA P12-1

Primer autor o nombre del estudio, año y tipo de estudio (Enmascaramiento)	Población Objetivo	Intervención/VARIABLES de resultado	Resultados	Comentarios	Calidad
Speight PM. 2007 Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer Revisión bibliográfica	Puesta al día de la displasia epitelial y progresión a cáncer oral	Revisión bibliográfica	La displasia epitelial (DE) es actualmente la mejor guía hacia la progresión a cáncer oral. - DE severa tiene una tasa media de transformación maligna del 16% aunque presenta un amplio margen según estudios (7-50%) - DE moderada presenta un potencial de transformación maligna del 3-15% - DE leve <5% puede existir una progresión en el tiempo	No presenta material y métodos	- (3)
Scully 2014 Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia Revisión bibliográfica	Puesta al día de factores predictivos	Revisión bibliográfica	Actualmente los cambios displásicos junto con tipo clínico no homogéneo son los factores predictivos más utilizados, pero no son exactos en la predicción de la evolución a cáncer oral	No presenta material y métodos	- (3)
Reibel 2003 Prognosis of Oral Pre-malignant Lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics Revisión bibliográfica	Puesta al día	Revisión bibliográfica	- La valoración del grado de displasia es subjetivo - No todas las displasias evolucionan a malignidad - Lesiones sin displasia en biopsia pueden malignizar	No presenta material y métodos	- (3)

<p>Ramasubramanian 2015</p> <p>Immunohistochemical evaluation of oral epithelial dysplasia using cyclin-D1, p27 and p63 expression as predictors of malignant transformation.</p> <p>Estudio comparativo no experimental</p>	<p>Biopsias de leucoplasias con displasia epitelial leve, moderada, severa comparan estudio inmunohistoquímico con el estudio histológico.</p>	<p>Sobre expresión de ciclina-D1, p63 en núcleos de epitelio con distintos grados de displasia y su localización en las capas basales, parabasales y suprabasales del epitelio como marcadores con valor pronóstico en diferentes tipos de cáncer y lesiones premalignas. Disminución de la expresión de p27 (inhibidor del ciclo celular) con el grado de displasia</p>	<p>La ciclina-D1 aumentada y es considerada un marcador pronóstico que se correlaciona con los diferentes grados de displasia ($p < 0,000$)</p> <p>Una significativa baja expresión de p27 ($p < 0,012$) en los diferentes grados de displasia epitelial.</p> <p>La sobreexpresión de p63 mostró un aumento significativo ($p < 0,001$) entre la displasia leve a severa.</p> <p>La sobreexpresión de la ciclina -D1 y la p27 es más intensa cuando aumenta el grado de displasia y afecta a más capas del epitelio, pasa de afectar al tercio medio en DE leve y moderada a todo el epitelio en DE severa.</p> <p>La expresión nuclear de la p27 disminuye con el grado de displasia: DE leve fuerte expresión, DE moderada-severa débil expresión nuclear.</p>	<p>Presentan otros marcadores moleculares que verifican que el grado de displasia se correlaciona con la progresión a malignidad, por lo tanto es un valor pronóstico fiable.</p>	<p>++ (2+)</p>
<p>Dost 2014</p> <p>Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading.</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo</p>	<p>368 pacientes con 383 biopsias de leucoplasias con displasia leve moderada severa</p>		<p>Observaron una tasa anual de transformación maligna del 1% y una progresión de la lesión a un mayor grado de displasia de aproximadamente el 3%, pero sin observar relación entre el grado de displasia y la transformación maligna (la tasa anual de transformación maligna es de 0,86% en las displasias leves o pacientes de bajo riesgo, displasia moderada 1,27%, displasia severa/CIS 0,35, alto riesgo 0,93), indicando que los grados de displasia no representan un valor pronóstico.</p>	<p>No indican si las biopsias eran incisional o excisional</p> <p>Estudio multicéntrico con unas muestras evaluadas por 40 anatómopatólogos</p>	<p>- (2-)</p>

<p>Liu 2011</p> <p>Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinical-pathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases.</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo</p>	<p>138 pacientes con displasia epitelial (115 pacientes con leucoplasia, 23 pacientes con liquen plano)</p>	<p>Lesiones de bajo grado de DE (92) y de alto riesgo de DE (46) como influyen en la evolución a cáncer oral</p> <p>En un seguimiento de 5 años de media, un mínimo de un año.</p>	<p>Las lesiones con alto grado presentaban un mayor riesgo de transformación a cáncer oral especialmente en los primeros 5 años de seguimiento. (log-rank test, $p = 0.001$). La tasa de supervivencia en los cinco primeros años en los de bajo grado fue de 84.8% (95% CI 0.750-0.946), comparada con 52.6% (95% CI 0.340-0.712) para los de alto grado de displasia.</p>	<p>Un sesgo en que incluye pacientes con OPMD (oral potentially malignant disorders: LPO n=23, Leuco n=115)</p> <p>En resultados observan que el grado de transformación maligna es mayor en los cinco primeros años, y en los criterios de inclusión requieren un mínimo de un año de seguimiento.</p>	<p>++ (2+)</p>
<p>Brouns 2014</p> <p>Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. Oral Dis.</p> <p>Estudio retrospectivo de cohortes</p>	<p>144 pacientes con leucoplasia</p>	<p>Leucoplasias sin displasia y con displasia epitelial (graduadas tanto como leve, moderada o grave o con el sistema binario: sin DE o con DE).</p> <p>Seguimiento 51, 2 meses (12-178 meses)</p> <p>16 pacientes evolucionaron hacia la malignidad (11%)</p> <p>Determinar los factores de riesgo de estos pacientes</p>	<p>Solamente observaron que el tamaño de la lesión (≥ 4 cm) constituye un factor pronóstico hacia la malignidad. La displasia epitelial no.</p>	<p>- La comparan con la biopsia inicial y de estas en 95 pacientes fueron biopsias incisionales y en 49 excisionales.</p> <p>- Media de malignización 57 meses y hay pacientes que se siguieron solamente 12 meses</p> <p>- No unificados los tratamientos (excisión, laser, observación)</p>	<p>+ (2+)</p>
<p>Kujan 2006</p> <p>Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation.</p> <p>Estudio de pruebas diagnósticas</p>	<p>68 biopsias: 21 D-Leve, 17 D-moderada, 22 D-severa, 10 COCE.</p>	<p>Nueva clasificación de la displasia epitelial</p> <p>-Bajo riesgo</p> <p>-Alto riesgo</p> <p>Comparada con la clasificación de la WHO del 2005</p> <p>-Leve, moderada y severa.</p>	<p>Sensibilidad 0,85</p> <p>Especificidad 0,80</p> <p>Valor predictivo positivo 80%</p> <p>Valor predictivo negativo 85%</p> <p>Cociente de probabilidad de un test (+) 4,25</p> <p>Cociente de probabilidad de un test (-) 0,19</p>	<p>Ambos grupos se realizan utilizando los mismos criterios de la clasificación de la WHO (de acuerdo a la importancia de las atipias y la profundidad de la afectación del espesor del epitelio).</p>	<p>++ (3)</p>
<p>Kurokawa 2002</p> <p>Relationship between epithelial dysplasia and the development of squamous cell carcinoma in oral leukoplakia.</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo</p>	<p>199 pacientes con leucoplasia (251 lesiones)</p>	<p>Con un seguimiento de más de un año estudio de la tasa de transformación maligna y ver factores de riesgo entre ellos la displasia (WHO leve, moderada, severa)</p>	<p>Observan una tasa de malignización en 199 pacientes japoneses con leucoplasia del 3,5% (7/199 pacientes), relacionado con el grado de displasia epitelial, ya que el 1,2% de los mismos presentaban una displasia moderada y el 12,5% una displasia severa</p>	<p>El seguimiento no fue homogéneo</p> <p>Se valoró la evolución a malignidad solo los que cancerizaron, no los que evolucionaron a mayor grado de displasia</p> <p>No indican si las biopsias fueron incisionales o excisionales.</p>	<p>+ (2+)</p>

<p>Warnakulasuriya 2011</p> <p>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.</p> <p>Estudio de cohorts retrospectivo</p>	<p>1357 pacientes con lesiones premalignas de la cavidad oral, y entre ellas 335 pacientes presentaban leucoplasias</p>	<p>Si la DE es un factor de riesgo en la evolución a cáncer oral. Displasia graduada como leve, moderada o severa.</p>	<p>La severidad de la displasia epitelial es un factor de riesgo en la evolución al cáncer oral, relacionando el grado de displasia con el riesgo de transformación a cáncer, con una tasa de transformación anual del 0,3% sin displasia, del 1,8% para la displasia moderada y 5,6% en las displasias severas.</p>	<p>Para evitar que exista malignización en el momento del diagnóstico se dejó un intervalo de 6 meses desde la biopsia.</p> <p>La cancerificación se obtuvo contrastando las historias con el registro de cáncer (ICD-10 C00-C06)</p>	<p>+ (2+)</p>
<p>Mehanna 2009</p> <p>Treatment and follow-up of oral dysplasia – a systematic review and meta-analysis</p> <p>Meta-analysis</p>	<p>Metaanálisis de 14 estudios, con un total de 992 pacientes</p>	<p>Se midió la tasa de transformación maligna y se relacionó con el grado de displasia y el tratamiento quirúrgico</p>	<p>La tasa de transformación maligna fue de 12,1% (CI: 8,1%, 17,9%). Mostró una clara diferencia entre la tasa de transformación maligna de las displasias leves y moderadas, estimada en un 10,3% (CI: 6,1, 16,8%), comparada con la displasia severa y CIS, 24,1% (13,3, 39,5%; p<0,008).</p>	<p>- Incluye pacientes con DE sin determinar clínicamente las lesiones y tenían que haber recibido tratamiento y tener evolución. -Media de seguimiento varia entre 6 a 12 meses y 10 años. - Aporta criterios de inclusión y exclusión - La inclusión de diferentes estudios que determinan el grado de displasia es subjetivo ya que este puede variar entre los diferentes observadores (es imposible afirmar que las lesiones incluidas presentan el mismo grado de displasia)</p>	<p>+ (1+)</p>
<p>Holmstrup 2006</p> <p>Long term treatment outcome of oral premalignant lesions</p> <p>Estudio cohorts retrospectivo</p>	<p>269 lesiones de displasia epitelial oral, en 236 pacientes (70% de las lesiones leucoplasias homogéneas, 25% no homogéneas, y 5% eritroplasias).</p>	<p>Tasa de transformación maligna y se relacionó con el grado de displasia y el tratamiento quirúrgico</p>	<p>La transformación maligna no guardaba relación con el grado de displasia epitelial. Un 11 y un 14% de las lesiones con displasia leve tratadas y no tratadas respectivamente con cirugía desarrollaron un carcinoma, contrastando con otros estudios que determinan la inocuidad de este grado de displasia. Solo relacionó con el tipo clínico no homogéneo y con el tamaño de la lesión (>200mm²)</p>	<p>- Los pacientes fueron tratados y no tratados pero los grupos no fueron randomizados - Las biopsias fueron tomadas en la primera visita muchos años antes de determinar la evolución de los pacientes</p>	<p>+ (2-)</p>

P13: ¿Existe actualmente algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de una leucoplasia?
TABLA P13-1

Nombre	Referencia	Nº pacientes	Diagnóstico muestras	Tipo de técnica	Marca- dor mole- cular	Gold están- dar	Pobla- ción	Marcador molecular significativo con grado displasia	Seguimiento	Cali- dad	Va- lidez ex- ter- na	Va- lora- ción glo- bal	Grado de reco- men- dación
Klanrit et al. (6)	Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. Oral Oncology. 2007;43:310-6.	6	38 lesiones LVP	ICM-ADN	ADN Ploidía	Histología	Lesiones mucosa oral	ADN aneu- ploide	3 OSCC DP: ADN aneuploide en 4 pacientes	+	B	2++	B
Brouns et al. (7)	Brouns EREA, Bloemena E, Belien JAM, et al. DNA ploidy measurement in oral leukoplakia: Different results between flow and image cytometry. Oral Oncology. 2012;48:636-40.	41	41 lesiones LO	FCM-ADN ICM -ADN	ADN Ploidía	Histología	Lesiones mucosa oral	No significa- tivo	2 OSCC DP: Diploide en FCM DP: Aneuploi- de en ICM	+	B	2++	B
Bremmer et al. (5)	Bremmer JF, Braakhuis BJM, Brink A. Comparative evaluation of genetic assays to identify oral pre-cancerous fields. J Oral Pathol Med. 2008;37:599-606	2	10 normal 10 lesiones con mutación TP53	FCM-ADN ICM-ADN LOH MPLA	ADN Ploidía TP53	Histología	Lesiones mucosa oral	MPLA y LOH-17p	-	+	B	2++	B
Bremmer et al. (13)	Bremmer JF, Brakenhoff RH, Broeckaert MA et al. Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. Oral Oncol. 2011;47:956-60.	62	62 LO	ICM-ADN	ADN Ploidía	Histología	Lesiones mucosa oral	ADN aneu- ploide	13 OSCC DP: 7 pac ADN aneu- ploide	++	A	2++	A
Gouvea et al. (14)	Gouvea AF, Santos Silva AR, Speight PM. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mem2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. Histopathology. 2013;62:551-62	21	12 normal 65 lesiones LVP	ICM-ADN IHC	ADN Ploidía Ki67, Mcm2, geminin	Histología	Lesiones mucosa oral	Mcm2 ADN aneu- ploide	9 OSCC DP: ADN aneuploide	++	A	2++	A
Zhang et al. (2)	Zhang L, Poh CF, Williams M, et al. Loss of heterozygosity (LOH) profiles--validated risk predictors for progression to oral cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5:1081-9.	296	214 lesiones displasia leve o moderada 82 LO	LOH	9p 17p 4q	Histo- logia	Lesiones mucosa oral	LOH-9p LOH-(3p- 9p)	17 displasia severa 24 OSCC DP: LOH +	++	A	2++	A
Graveland et al. (3)	Graveland AP, Bremmer JF, de Maaker M, et al. Molecular screening of oral precancer. Oral Oncology. 2013;49:1129-35.	43	43 lesiones LO	LOH IHC	9p TP53 p53	Histo- logia	Lesiones mucosa oral	LOH-9p TP53	6 OSCC DP: LOH-9p en 5 pacientes	+	B	2++	B

Gires et al. (11)	Gires O1, Maek B, Rauch J, Matthias C. CK8 correlates with malignancy in leukoplakia and carcinomas of the head and neck. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2006;343(1):252-9.	45	9 normales 10 LO 26 OSCC	IHC	CK8 panCK CK13 Ki67	Histología	Lesiones mucosa oral	CK8	-	-	C	1+	C
Fan et al. (15)	Fan GK, Chen J, Ping F, Geng Y. Immunohistochemical analysis of P57 (kip2), p53 and hsp60 expressions in premalignant and malignant oral tissues. <i>Oral Oncol.</i> 2006;42:147-53.	156	10 normales 79 LO 67 OSCC	IHC	p57(kip2) p53 hsp60	Histología	Lesiones mucosa oral	p57(kip2) ↓	+	NE	B	2++	B
Ogundottir et al. (16)	Ogundottir HM, J. Bjornsson J, Holbrook WP. Role of TP53 in the progression of pre-malignant and malignant oral mucosal lesions. A follow-up study of 144 patients. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2009; 38:565-71	144	55 OSCC 48 LPO 47 LO	IHC	p53 TP53	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	+	1 OSCC de 45 pacientes con LO DP: sin mutación	B	2++	B
Nasser et al. (17)	Nasser W, Flechtenmacher C, Holzinger D, Hofele C, Bosch FX. Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2011;40:629-35.	48	55 LO 8 OSCC	IHC	pRb, p53, p16- INK4a Ciclina- D1 Ki-67	Histología	Lesiones mucosa oral	Combinación p53/p16(INK4a)/Ki-67	+	1 OSCC	B	2++	B
Matsubara et al. (18)	Matsubara R, Kawano S, Kiyosue T, et al. Increased ΔNp63 expression is predictive of malignant transformation in oral epithelial dysplasia and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. <i>International Journal Of Oncology.</i> 2011;39:1391-99.	193	10 normal 112 LO 81 OSCC	IHC	ΔNp63 Ki67 CK14	Histología	Lesiones mucosa oral	ΔNp63 Ki67 CK14	++	6 OSCC de 112 pacientes con LO	A	2++	A
De Oliveira et al. (10)	De Oliveira Mg, Pereira Ramalho Lm, Gaião L, et al. Retinoblastoma and p53 protein expression in pre-malignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma. <i>Molecular Medicine Reports.</i> 2012;6:163-6.	71	71 lesiones precancerosas	IHC	p53 pRb	Histología	Lesiones mucosa oral	p53	+	-	B	2++	B
Nanda et al. (12)	Nanda KDS, Ranganathan K, Devi U, et al. Increased expression of CK8 and CK18 in leukoplakia, oral submucous fibrosis, and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemistry study. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.</i> 2012;113:245-53.	40	10 normal 10 LO 10 FOS 10 OSCC	IHC	CK8 CK18	Histología	Lesiones mucosa oral	CK8 CK18	+	-	B	2++	B

Bascones et al. (19)	Bascones-Martínez A, Lopez-Duran M, Cano-Sanchez J et al. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. <i>Oncol Lett.</i> 2012;3:1319-25.	60	20 normales 25 LO 15 OSCC	IHC	Ciclina D1 Rb maspin p53 MDM2	Histología	Lesiones mucosa oral	maspin	-	+	B	2++	B
Visioli et al. (20)	Visioli F, Lauxen IS, Sant'ana Filho M, Rados PV. Expression of the cell cycle regulation proteins p53 and p21WAF1 in different types of non-dysplastic leukoplakias. <i>J Appl Oral Sci.</i> 2012;20:369-75.	36	36 LO	IHC	p53 p21WAF1	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	No progresión	+	B	2++	B
Liu et al. (21)	Liu W, Wu L, Shen XM et al. Expression patterns of cancer stem cell markers ALDH1 and CD133 correlate with a high risk of malignant transformation of oral leukoplakia. <i>Int J Cancer.</i> 2013;132:868-74.	141	141 LO	IHC	ALDH1 CD133	Histología	Lesiones mucosa oral	ALDH1 CD133	37 OSCC DP: ALDH1 + en 26 pac de 54. CD133+ en 19 de 32 pac.	+	B	2++	B
de Vicente et al. (22)	de Vicente JC, Rodrigo JP, Rodríguez-Santamarta T. Podoplanin expression in oral leukoplakia: Tumorigenic role. <i>Oral Oncology.</i> 2013;49:598-603.	58	58 LO	IHC	Podoplanin	Histología	Lesiones mucosa oral	Podoplanin +	13 OSCC DP: podoplanin + en 11 pac.	+	B	2++	B
Dalley et al. 8	Dalley AJ, Pitty LP, Major AG. Expression of ABCG2 and Bmi-1 in oral potentially malignant lesions and oral squamous cell carcinoma. <i>Cancer Medicine.</i> 2014;3(2):273-283	189	74 normales 34 lesiones precancerosas 81 OSCC	IHC RT-PCR FC	ABCG2 Bmi-1	Histología	Lesiones mucosa oral	ABCG2	-	+	B	2++	B
Yang et al. (23)	Yang SW, Lee YS, Chen TA, et al. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. <i>Cancer Epidemiology.</i> 2009;33:118-22	167	167 LO	PCR	HPV	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	12 OSCC DP: HPV + 2 pac HPV-16 /-18 2 pac HPV-18 1 pac HPV-31	+	B	2++	B
Acay et al. (9)	Acay R, Rezende N, Fontes A, et al. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification. <i>Oral Microbiology Immunology.</i> 2008;23:271-4.	100	50 LO 50 OSCC	Hibridación in situ con amplificación	HPV	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	-	+	B	2++	B

Hoffmann et al. (24)	Hoffmann RR, Yurgel LS, Campos MM. Evaluation of salivary endothelin-1 levels in oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia. <i>Regulatory Peptides</i> . 2011;166: 55-8.	69	20 lesiones precancerosas 14 LO 15 OSCC TTO 20 OSCC	ELISA	Endotelina-1 salival	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	-	+	B	2++	B
Wu et al. (25)	Wu CC, Chang YT, Chang KP, et al. Salivary Auto-Antibodies as Noninvasive Diagnostic Markers of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> . 2014;23:1569-78.	348	131 sanos 86 lesiones precancerosas 131 OSCC	ELISA	Auto-Ac salivares	Histología	Lesiones mucosa oral	Anti-p53 Anti-survivin Anti-Hsp60	-	+	A	2++	A
Cervigne et al. (26)	Cervigne NK, Reis PP, Machado J et al. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma. <i>Hum Mol Genet</i> . 2009;18:4818-29.	12	7 normales 29 LO 14 OSCC	Aislamiento ARN	micro ARN	Histología	Lesiones mucosa oral	miR-21↑ miR-181b↑ miR-345↑	-	+	B	2++	B
Rajpura et al. (27)	Rajpura KB, Patel PS, Chawda JG, et al. Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral pre-cancerous conditions and oral cancer. <i>J Oral Pathol Med</i> . 2005;34:263-7	81	20 normales 12 FOS 8LO 41 OSCC	Acidotiobarbitúrico	TSA LSA	Histología	Lesiones mucosa oral	TSA LSA	-	+	B	2++	B
Takeshima et al. (28)	Takeshima M, Saïtoh M, Kusano K, et al. High frequency of hypermethylation of p14, p15 and p16 in oral pre-cancerous lesions associated with betel-quin chewing in Sri Lanka. <i>J Oral Pathol Med</i> . 2008;37:475-9	74	64 LO 10 FOS	PCR-meilación IHC	CpG islas (p14, p15, p16) p53	Histología	Lesiones mucosa oral	NE	-	+	B	2++	B
Routray et al. (29)	Routray S, Kheur SM, Kheur M. Osteopontin: a marker for invasive oral squamous cell carcinoma but not for potentially malignant epithelial dysplasias. <i>Annals of Diagnostic Pathology</i> . 2013;17:421-4	140	40 LO 40 FOS 40 OSCC 20 normales	IHC	osteopontina	Histología	Lesiones mucosa oral	No significativo	-	+	B	2++	B

P14: La exéresis quirúrgica completa ¿influye sobre el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral?
TABLA P14-1

Primer autor o nombre de estudio, año y tipo de estudio (Enmascaramiento)	Población Objetivo	Intervención/VARIABLES de resultado	Resultados	Comentarios	Calidad
Kuribayashi 2012 Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. J Oral Pathol Med. Estudio de cohortes retrospectivo	53 lesiones de leucoplasia en 52 pacientes Tokio 2004-2009	Tratadas con cirugía, bisturí (márgenes con lugol+ profundidad 3-5mm). Seguimiento medio 31 meses. Si hay recurrencia: Biopsia. Estudio retrospectivo de la tasa de recurrencia y los factores que influyeron. - Extensión de la lesión (mm ²) - Tipo clínico (Homog., no-Homog) - grado de displasia - márgenes (+) Seguimiento de 6 a 89 meses, con una media de 31 meses	8 lesiones recurrieron (15.1%) y una malignizó (1.9%) y en la recurrencias influyeron: - La edad (>59 años), - La localización en encía - Márgenes positivos 19 (35.8%) lesiones, .todas con márgenes <2mm recurrieron - (Se estimó la incidencia acumulativa para calcular la tasa de recurrencia a los 5 años) mayor recurrencia en los pacientes con márgenes + frente a los (-) p=0.044, en los pacientes con márgenes <3 mm que en los de >3mm (p = 0.019), La amplitud de la escisión quirúrgica (en extensión y profundidad) , por lo tanto, influye en la tasa de recidivas y en la tasa de transformación maligna.	Es un estudio retrospectivo, por lo tanto no está previamente estandarizado el método de tratamiento quirúrgico. Los límites de la lesión a veces es difícil de predecir en las leucoplasias no homogéneas. La escisión suele ser amplia en las displasias graves y carcinoma in situ, pero a veces es insuficiente en el tratamiento de las leucoplasias con displasias leves o sin displasias Seguimiento desigual de las lesiones media de 31 meses y la recurrencia se observó a los 40 meses	+ (2+)
Zhang 2001 Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. Oral Oncol Estudio de cohortes retrospectivo	Biopsias: estudio retrospectivo sobre 66 lesiones con displasia leve o moderada a los que divide en dos grupos según el tratamiento: - No tratados (25/66) y - Los tratados a los que se les realizó una eliminación completa de la lesión (41/66) [* el tratamiento incluye cirugía, láser y 6 pacientes tratados con bleomicina]	- Eliminación clínica de la lesión - Determinan los perfiles genéticos de la lesión, mediante el estudio de la pérdida de heterocigosidad (LOH) y según esto divide a los pacientes en bajo riesgo, riesgo moderado, y riesgo alto	Disminución de la progresión a cáncer en los pacientes tratados (26%) frente a los no tratados (38%), sin alcanzar significado estadístico. De los 19 pacientes que recibieron sucesivas biopsias por recidiva 17 mostraron clonacidad molecular indicando un tratamiento inicial insuficiente y 8 de estos pacientes estaban catalogados clínicamente como eliminación completa de la lesión.	Clínica es insuficiente para valorar el tratamiento completo de las lesiones y postulan que la amplitud quirúrgica debería determinarse no solo por la clínica sino también ayudarse de marcadores moleculares que indiquen pacientes de alto riesgo, que condicione un tratamiento mas agresivo y una mejor evolución	+ (2+)

<p>Arduino 2009</p> <p>Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up.</p> <p>J Oral Pathol Med</p> <p>Serie de casos clínicos</p>	<p>207 pacientes con displasia epitelial (excluidos LPO, COCE). 135 DE leve, 50 DE moderada, 22 DE severa</p> <p>-con tratamiento quirúrgico</p> <p>-sin tratamiento quirúrgico</p> <p>Seguimiento mínimo de 12 meses</p>	<p>- Evolución de las lesiones</p> <p>- Relación de la evolución con los dos tipos (con ttº 128 escisión, 5 crioterapia, y sin ttº 74 pacientes)</p>	<p>El 39,4% de las lesiones desaparecieron, el 26,6% permanecieron estables, y el 34% presentaron nuevas lesiones displásicas incluso después del tratamiento, pero no observó diferencias entre el grupo tratado y el grupo no tratado, ni entre los diferentes grados de displasia, tipo de lesión y localización, solo observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de recurrencias de las lesiones, si los pacientes seguían con los factores de riesgo del alcohol y el tabaco</p>	<p>++ (3)</p>
<p>Balasundaram 2014</p> <p>Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity?</p> <p>J Oral Pathol Med</p> <p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Revisión sobre estudios de cohortes</p>	<p>-- Las lesiones sin displasia o displasia leve sin otros factores de riesgo podrían vigilarse.</p> <p>- Las lesiones que muestran displasia moderada o severa o displasia leve en sitios de alto riesgo de malignización son las que están sometidas a más debate con respecto a como actuar frente a ellas, y recomiendan en estas lesiones, que mientras no existan otros marcadores de riesgo de evolución a la malignidad, se debe de asumir que son lesiones potencialmente malignas y deberían ser eliminadas quirúrgicamente, pero debido a la presencia de recurrencias es necesario el seguimiento clínico después de la cirugía.</p>	<p>+ (3)</p>
<p>Deppe 2012</p> <p>Different CO₂ laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up.</p> <p>Lasers Med Sci</p> <p>estudio de casos control</p>	<p>En 148 lesiones de 145 pacientes con leucoplasias no homogéneas y LPO erosivo.</p> <p>46 abandonos: 119 pacientes, 120 lesiones.</p>	<p>- Se valora dos nuevos modos de aplicación de láser de CO₂ para la ablación de la lesión:</p> <p>*modo continuo con escáner (grupo 20=29 les) o</p> <p>*a super-pulso con escáner (grupo 3=25 les)</p> <p>* y lo compara con el modo continuo no focalizado sin escáner a 15w (grupo 1= control=37 les).</p> <p>-Se valora determinando la tasa de recurrencia clínica.</p> <p>- Media de evolución 75 meses</p>	<p>No observan resultados superiores con el escáner</p>	<p>+ (2+)</p>
<p>Ishii 2003</p> <p>Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia.</p> <p>Oral Oncol</p> <p>Serie de casos</p>	<p>116 pacientes tratados con láser de diferentes tipos</p> <p>- Láser de CO₂</p> <p>- Láser Nd:YAG,</p> <p>- KTP láser</p>	<p>Valoración de la tasa de recurrencia y malignidad</p>	<p>- Observando un 29% de recurrencias (24/82 lesiones) y</p> <p>- Un 1,2% de transformación maligna (1/82 lesiones) tras la cirugía con láser</p>	<p>- (3)</p>

P15: ¿El cese en el consumo de tabaco y/o alcohol es un elemento indispensable en el tratamiento de la leucoplasia oral?.
TABLA P15-1

Identificador	Autor o nombre de estudio, año y tipo de estudio (enmascaramiento)	Intervención/variables de resultado	Resultados	Comentarios	Calidad
Evidencia 1	Goral V, Culbreth W, Green C, Nelms T, Truax K. A cytologic study of oral mucosal cell alterations in smokeless tobacco users and efficacy of a related cessation program. <i>J Dent Hyg.</i> 1999;73(1):12-6	Estudio sobre cambios de la mucosa oral mediante citología en 10 fumadores de abandonaron el consumo de tabaco	-	No contempla la pregunta PICO 15	-
Evidencia 2	Roosaar A, Yin L, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2007;36(2):78-82. Estudio de 104 casos de leucoplasia oral, seguidos prospectivamente	Comparar la desaparición de la leucoplasia oral en pacientes que habían dejado de fumar vs los que no lo habían hecho	El cese del consumo de tabaco se asoció significativamente a la desaparición de la leucoplasia oral	No hace ninguna referencia al cese del consumo de alcohol. Solo responde a uno de los aspectos de la pregunta PICO 15	++ en lo que respecta al tabaco
Evidencia 3	Hashibe M, Mathew B, Kuruwilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2000;9(7):639-45. Estudio caso control sobre eritroplasia.	Análisis del consumo de tabaco mascado y otros factores etiológicos en el riesgo de padecer leucoplasia	Efecto aditivo entre el consumo de tabaco y la carencia de consumo de vegetales y la presentación de eritroplasia	No hace referencia a la pregunta PICO 15	-
Evidencia 4	Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pinborg 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. <i>Oral Dis.</i> 1995;1(1):54-8. Estudio de seguimiento de casos de pacientes fumadores. 12212 casos.	12.212 fumadores fueron seguidos durante 10 años anualmente, en cada visita se sometieron a un programa de educación para el abandono del consumo de tabaco, y se valoró la incidencia de leucoplasia en función del abandono del consumo.	Hubo una caída significativa de la incidencia en personas que abandonaron el consumo de tabaco	No hace ninguna referencia al cese del consumo de alcohol. Solo responde a uno de los aspectos de la pregunta PICO 15	++ en lo que respecta al tabaco
Evidencia 5	Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. <i>Oral Dis.</i> 2006;12(1):22-6. Estudio de casos, con seguimiento prospectivo	180 pacientes con lesiones blancas y rojas, 95 % son leucoplasias. Investigan los efectos del cese de consumo de tabaco mediante un programa de educación o una intervención farmacológica, sobre la presencia de leucoplasia	Hubo una reducción significativa de la leucoplasia oral en pacientes que habían abandonado el consumo de tabaco.	No hace ninguna referencia al cese del consumo de alcohol. Solo responde a uno de los aspectos de la pregunta PICO 15	++ en lo que respecta al tabaco
Evidencia 6	Reichart PA. Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. <i>Clin Oral Investig.</i> 2001;5(4):207-13. Review.	-	-	No hace referencia a la pregunta PICO15	-

Evidencia 7	Macigo FG, Mwaniki DL, Guthua SW. Influence of dose and cessation of kiraiku, cigarettes and alcohol use on the risk of developing oral leukoplakia. <i>Eur J Oral Sci.</i> 1996;104(5-6):498-502. Es un análisis de datos previamente publicados en Kenia. (Metaanálisis)	Hacen una evaluación del riesgo relativo de padecer leucoplasia entre pacientes que han dejado de fumar, de beber cerveza y de consumir kiraiku.	La leucoplasia oral puede desaparecer entre los que dejan de fumar cigarrillos. Esto no se observa con el cese del consumo de cerveza y del consumo de kiraiku	No se conoce si los datos de esta población keniana son extrapolables a la población española	++
Evidencia 8	Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2008;37(2):63-9. Revisión	-	El riesgo de transformación maligna podría ser teóricamente reducido por el cese del consumo de tabaco	No hay una descripción de la metodología empleada ni de la estrategia de búsqueda de los artículos. No se plantea inicialmente de forma precisa la pregunta PICO 15	+/-
Evidencia 9	Wamakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidro E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. <i>Int Dent J.</i> 2010;60(1):7-30. Review	-	Señalan el beneficio para la salud oral engeneral del cese del consumo de tabaco	No hay una descripción de la metodología empleada ni de la estrategia de búsqueda de los artículos. No se plantea inicialmente de forma precisa la pregunta PICO 15	-
Evidencia 10	Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. <i>J Am Dent Assoc.</i> 1999;130(7):945-54.	Cese de tabaco obligatorio en un base militar americana. Evalúan la desaparición de lesiones leucoplásicas tras este periodo.	El 97.5 % de las leucoplasias desaparecieron	-	++
Evidencia 11	Grasser JA, Childers E. Prevalence of smokeless tobacco use and clinical oral leukoplakia in a military population. <i>Mil Med.</i> 1997;162(6):401-4	-	-	No se plantea la pregunta PICO 15	-
Evidencia 12	Shibly O, Cummings KM, Zambon JJ. Resolution of oral lesions after tobacco cessation. <i>J Periodontol.</i> 2008;79(9):1797-801. Un caso clínico	-	El paciente presentaba varias lesiones blancas que desaparecieron después de dejar de fumar	-	-
Evidencia 13	Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia -the role of smoking and alcohol. <i>Oral Oncol.</i> 1999;35(2):151-6.	-	-	No se plantea la pregunta PICO 15	-

Evidencia 14	Sudbø J, Samuelsson R, Risberg B, Heistein S, Nyhus C, Samuelsson M, Pu0ntervold R, Sigstad E, Davidson B, Reith A, Berner A. Risk markers of oralcancer in clinically normal mucosa as an aid in smoking cessation counseling. J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1927-33. Retraction in: J Clin Oncol. 2006;24(35):5621.	Están midiendo aneuploidía	-	No se plantea la pregunta PICO 15	-
Evidencia 15	Spangler JG, Salisbury PL 3rd. Smokeless tobacco: epidemiology, health effects and cessation strategies. Am Fam Physician. 1995;52(5):1421-30, 1433-4. Review.	-	-	No se plantea la pregunta PICO 15.	-
Evidencia 16	Daughety VS, Levy SM, Ferguson KJ, Pomrehn PR, Becker SL. Surveying smokeless tobacco use, oral lesions and cessation among high school boys. J Am Dent Assoc. 1994;125(2):173-80.	-	-	No se plantea la pregunta PICO 15	-
Evidencia 17	Vladimirov BS, Schiodt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38(11):1188-93. Estudio de seguimiento de casos	51 pacientes con leucoplasia y eritroplasia fueron seguidos después del tratamiento quirúrgico de las lesiones y del cese del consumo de tabaco, valorando la recurrencia de la enfermedad y la aparición de cancer	Ningún paciente que dejó de fumar desarrollo recurrencia o cáncer. 11 de los que continuaron fumando desarrollaron nuevas lesiones y cáncer	Incluye también eritroplasia	++
Evidencia 18	Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. J Dent Educ. 2001 ;65(4):322-7. Review.	-	-	No se plantea la pregunta PICO 15	-

P16: ¿Existe algún tratamiento médico para la leucoplasia oral que disminuya el riesgo de transformación maligna?
TABLA P16-1

Autor y año	Referencia	Tipo de estudio	Nº Pacientes	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del artículo	Valoración calidad artículo (interna)	Valoración global	Grado recomendación
Poveda-Roda y cols. 2010 (12)	Poveda-Roda R, Bagán JV, Jiménez-Sortano Y, Díaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15(1):e3-9.	Serie de casos	17 (se excluyeron 13)	Valorar eficacia y efectos adversos producidos por los retinoides sistémicos y tópicos sobre pacientes con LVP	Valoración mediante fotografía de tamaño, apariencia (cambio de lesiones homogéneas a verrugosas y viceversa y color). No valoración número de lesiones. 2 investigados (ciego simple, concordancia mínima 80%)	38,8% mejoría 38,8% emperoramiento 22,4% no cambios. Efectos adversos 25/30 pacientes, sistémico: todos algún tipo de efecto adverso (4 tuvieron que dejar tomar medicación [2 prurito, uno visión borrosa y otro sangrado anal] que mejoró tras dejar de usar)	Tipo específico de leucoplasia (LVP)	++	3	D
Vohra y cols. 2015 (5)	Vohra et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015;12:150-9.	Revisión sistemática		Medir eficacia de terapia fotodinámica en desordenes orales potencialmente malignos	Valoración tratamiento en: Respuesta completa o parcial No respuesta Recurrencias	Resolución completa: 27-100% Parcial: 5-50% No respuesta: 0-25% Recurrencias más 36%		+	1	A

Kawczyk-Krupka y cols. 2012 (17)	Kawczyk-Krupka A, Waskowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kosciarz-Grzesiok A, Koszowski R, Sieron A. Comparison of cryotherapy and photodynamic in treatment of oral leukoplakia. Photodiagnos and Photodyn Ther. 2012;9:148-55.	Ensayo clínico aleatorizado	85 pacientes 48 terapia fotodinámica 37 crioterapia	Comparar la crioterapia y la terapia fotodinámica en el tratamiento de la leucoplasia	Respuesta completa Recurrencia Tiempo de seguimiento Otros: Dolor, efectos adversos	Respuesta completa G crioterapia 72,4% G terapia fotodinámica 89,2% Recurrencia G crioterapia 27,1% G terapia fotodinámica 24,3%	Estudio no es ciego, no existe un protocolo de seguimiento. No hay criterios de inclusión/exclusión	-	I-	No recomendación
Nagao y cols. 2015 (9)	Nagao T, Wamakura S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, Suzuki K, Shimozato K, Hashimoto S. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: A randomized controlled trial. Int J Cancer. 2015;136(7):1708-17.	Ensayo clínico aleatorizado a doble ciego	48 23 grupo tratamiento 23 grupo control	Principal: medir eficacia del b-caroteno y vitamina c en el tratamiento de la leucoplasia oral en no fumadores (eliminación lesión). Secundario: valorar la disminución de la capacidad de transformación maligna	Evalización de respuesta clínica al tratamiento: 3 parámetros: Tamaño de la lesión Algun cambio en la superficie o color de la placa Transformación maligna mediante biopsia ante sospecha	Tras 12 meses de tratamiento: Respuesta clínica completa	Tratados 17,4% (4/23) No tratados 4,3% (1/23) (p=0,346) <<<<durante 60 meses seguimiento. Tratados 2/23 COCE No tratados 3/23 COCE (p=0,580)	++	I++	A

Lodi y cols. 2008 (1)	Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4: CD001829.	Revision sistemática		Evaluar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de los tratamientos para la leucoplasia	El principal fue la reducción de la tasa de transformación maligna, medida desde el punto de vista histológico. Otras fueron el grado de displasia epythelial. Además se valoró la eliminación de la lesión, la resolución a largo plazo y recidivas. La seguridad y aceptabilidad (medida de incidencia de efectos adversos y proporción de los pacientes que dejan el tratamiento).	No diferencia en relación a tratamientos y prevención de cancer. Algunos tratamientos han mostrado mejoría de aspect clinic, pero no reducción de tasa de transformación maligna, por lo que hayq que seguir revisando a los pacientes.	++	I++	A
Ma-heswari 2014		Revisión sistemática		Evaluar todos los tratamientos antioxidantes en estudios clínicos (vit A, E, C)		Criterios de inclusión no estrictos a la hora de incluir artículos. Todos los estudios clínicos. No descripción metodología búsqueda adecuada.	-	I	No recomendación
Pietruska y cols. 2014 (18)	Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolinski E, Skurska A, Duraj E, Tokjuk G. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. Photodyn Ther. 2014;11:34-40.	Serie de casos	23 pacientes, 44 lesiones de leucoplasia homogénea	Evaluación clínica de la eficacia de la terapia fotodinámica con clorina e6 en el tratamiento de la leucoplasia oral	Se midió el tamaño de las lesiones. 5 grupos: Ausencia de lesión Lesión menos de 3 cm ² Entre 3-6 cm ² Entre 10-15 cm ² Más de 15 cm ²	Remisión completa 27,27% Remisión parcial 50% Sin cambios 22,73% Reducción del tamaño de las lesiones tras el uso de la terapia fotodinámica del 53,8%.	+	3	D

Papadimitrakopoulou y cols. 2009 (8)	Papadimitrakopoulou VA, Lee JJ, William WN Jr, Martin JW, Thomas M, Kim ES, Khuri FR, Shin DM, Feng L, Hong WK, Lippman SM. Randomized trial of 13-cis retinoic acid compared with retinyl palmitate with or without beta-carotene in oral premalignancy. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(4):599-604.	Ensayo clínico aleatorizado	162 pacientes	Valorar la eficacia y toxicidad del palmitato de retinol con o sin b caroteno y ac retinoico cis13 en el tratamiento de la leucoplasia oral	A los 3 meses Respuesta total, parcial o no respuesta Controles a los 3, 12, 36 y 60 meses. Fotos y biopsia, análisis sangre Toxicidad en 4 grados si el fármacos a la mitad	No existen diferencias a los 5 años, en relación a los tratamientos, en ninguno de los 3 brazos del estudio.	Muy útil, demuestra que retinol con o sin b caroteno y el ácido retinoico 13 cis no son efectivos en la prevención COCE.	++	1	A
Chen y cols. 2005 (15)	Chen HM, Yu CH, Tu PC, Yeh CY, Tsai T, Chiang CP. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. <i>Lasers Surg Med.</i> 2005;37:114-22.	Serie de casos	24 pacientes LO y 8 con hiperplasia verrugosa	Evaluar la eficacia del ácido 5 aminolevulinico en el tratamiento de la hiperplasia verrugosa y la leucoplasia oral	Respuesta completa: Desaparición de la lesión Respuesta parcial: reducción de más 20% No respuesta: menos del 20% reducción.	Grupo leucoplasia oral Respuesta total: 8 (2 recurrencia) Respuesta parcial: 16	La muestra de estudio no es comparable, existen en esa región otros hábitos que no existen en la muestra (mascado nuez betel...)	+	3	D
William y cols. 2009 (11)	William WN Jr, Lee JJ, Lippman SM, Martin JW, Chakravarti N, Tran HT, Sabichi AL, Kim ES, Feng L, Lotan R, Papadimitrakopoulou VA. High-dose fenretinide in oral leukoplakia. <i>Cancer Prev Res (Phila).</i> 2009;2(1):22-6.	Ensayo clínico fase II	15 pacientes en primera fase, luego subir hasta 25, pero no se llegó a segunda fase	Valorar la eficacia de la fenretinida a altas dosis en el tratamiento de la leucoplasia oral y toxicidad.	No respuesta, respuesta parcial, total, empeoramiento. Además toxicidad Niveles séricos	3 pacientes mejoraron (20%) 1 paciente efectos toxicidad nivel 3 (diarreas)	El grupo control es de otro estudio anterior.	+	1	A

Armstrong y cols. 2013 (19)	Armstrong WB, Taylor TH, Kennedy AR, Melfrose RJ, Messadi DV, Gu M, Le AD, Perloff M, Civantos F, Goodwin WJ, Wirth LJ, Kerr AR, Meyskens FL Jr. Bowman birk inhibitor concentrate and oral leukoplakia: a randomized phase Ib trial. Cancer Prev Res (Phila). 2013;6:410-8.	Ensayo clínico II b Aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	132 pacientes comienzan el estudio	Valorar la eficacia del BBIC en el tratamiento de la leucoplasia oral	Tamaño de lesiones Marcador neu celular y sérico Actividad proteasa *Se aplicaba el BBIC 600 mg/ en dos tomas día durante 6 meses.	89 terminaron el estudio (67%) No diferencias en relación a ningún parámetro en relación a grupo control.	Muy útil, demuestra que el BBIC no es útil en el tratamiento de la leucoplasia oral. Muy bien diseñado el estudio.	++	I	A
Chen y cols. 2007 (16)	Chen HM, Yu CH, Tsai T, Hsu YC, Kuo RC, Chiang CP. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2007;4:44-52.	Serie de casos de aplicación 5ALA en diferentes pacientes	24 hiperplasia verrugosa 65 leucoplasia oral (una vez sem) 32 leucoplasia oral 2 vez/sem 6 eritroleucoplasia	Valorar la eficacia de la terapia fotodinámica (SALA) en el tratamiento	Tamaño de las lesiones Separan el grupo LO en aplicaciones una vez a la semana y aplicaciones 2 veces semana	Grupo 65 LO Completa 5 Parcial 33 No resp 27 Grupo 32 LO Completa 11 Parcial 21 No resp 0	Existe mayores puesta en los casos que existen 2 aplicaciones de PDT que una, estadísticamente signitivo. La mayor parte de los pacientes son hombres que consumían nuez areca, población no comparable	+	3	D
Halder et al. 2005 (7)	Halder A, Raychowdhury R, Ghosh A, De M. Black tea (Camellia sinensis) as a chemopreventive agent in oral precancerous lesions. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2005;24(2):141-4.		82 comenzaron, terminaron 15. Más 15 de grupo control para valores moleculares	Valorar el efecto como prevención de malignización y valorar marcadores moleculares antes y después de tomar y con grupo control.	Se valoran a los 6 meses los micronuclei y las aberraciones nucleares a los 12.	Diferencias muy significativas entre ambos grupos y también el grupo control.	Falta mucha información del estudio. Pone que correlación entre marcadores moleculares y resolución lesiones, pero no da ningún dato clínico			

Chiesa y cols. 2005 (13)	Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, Boracchi P, Biganzoli E, Crose N, Cavadini E, Formelli F, Costa L, Giardini R, Zurrada S, Costa A, De Palo G, Veronesi U. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. <i>Int J Cancer</i> . 2005;115(4):625-9.	Ensayo clínico aleatorizado	174 comienzan el estudio. Grupo 4HPR 84 Grupo placebo 86	Valorar a largo plazo el efecto del fenretinida en la prevención del cáncer oral.	Eventos primarios (neoplasias general y oral)	Protección durante los primeros meses, hasta 19 meses. A partir de ahí se igualan las cifras	No diferencias en relación a cancer oral entre ambos grupos.	++	I	A
Scardina y cols. 2016 (14)	Scardina GA, Carimi F, Maresi E, Valenza V, Messina P. Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: is management still up to date and effective? <i>Methods Find Exp Clin Pharmacol</i> . 2006;28(2):115-9.	Ensayo clínico doble ciego	40 pacientes 2 grupos de 20 pacientes. Uno isotretinoide a baja dosis (0,05%) y otro alta dosis (0,18%)	Valorar a largo plazo la eficacia del isotretinoide a alta y baja potencia aplicado de manera tópica	Presencia y cambio de aspecto de leucoplasia y aparición de coque	Mayor mejoría clínica en el grupo de alta dosis comparando con baja dosis, estadísticamente significativamente. Luego 11 pacientes de baja dosis, aplicaron alta dosis y mejoraron (8/11)	No grupo control.	+	I	A

P17: ¿Cuál debe ser el seguimiento clínico de un paciente diagnosticado y tratado de leucoplasia oral?
TABLA P17-1

Autor y año.	Referencia	Tipo de estudio	Nº Pacientes	Objetivos	Medidas de resultados	Resumen resultados	Problemas específicos del artículo	Valoración calidad artículo (interna)	Valoración global	Grado Recomendación
Kumar y cols. 2013 (2)	Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia? Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51:377-83.	Revisión narrativa	Revisión narrativa	Revisar el manejo de la leucoplasia						D
van der Waal. 2014 (3)	van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19:e386-90.	Revisión narrativa	Revisión narrativa	Actualización sobre transformación maligna y manejo de leucoplasia y líquen plano oral						D
Dionne y cols. 2015 (4)	Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. Int J Cancer. 2015;136:503-15.	Revisión narrativa	Revisión narrativa	Revisar la investigación básica y clínica de los TOPM						D
Epstein y cols. 2007 (5)	Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. J Am Dent Assoc. 2007;138:1555-62.	Transversal. Encuesta sobre profesionales	176 encuestas sobre diplomados AAOM	Conocer el manejo clínico por parte de profesiones orales con experiencia en el manejo de TOPM	Respuestas de las encuestas enviadas por mail.	Contestaron un 36,9% (65) estos comentarios que las revisiones se deben de establecer a diferentes parámetros clínicos del paciente y la lesión	Son opiniones subjetivas de profesionales no basadas en evidencia (solo consenso)	Se valorará como opinión de autor.	Opinión de autor	D

TABLA P17-2 (Artículos excluidos)

Autor y año	Referencia	Motivo exclusión
Ho y cols. 2013 (6)	Ho MH, Field EA, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN, Steele JC, Triantafyllou A, Woolgar JA, Lowe D, Shaw RJ. Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in oral multidisciplinary clinic. <i>Br J Oral Maxillofac Surg.</i> 2013;51:594-9.	Excluido no habla de aspectos clínicos. Solo de lesiones displásicas
Mignogna y cols. 2006 (7)	Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. <i>Oral Oncol.</i> 2006;42:819-24.	Excluido habla de pacientes con liquen plano oral. No leucoplasia
Navarro y cols. 2004 (8)	Transformation of prooliferative verrucous leukoplakia to oral cancer: a ten years follow-up. <i>Med Oral.</i> 2004;9:229-33.	Excluido. Es un caso clínico de transformación maligna de la leucoplasia verrugosa proliferativa
Hsue y cols. 2007 (9)	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. <i>J Oral Pathol Med.</i> 2007;36:25-9.	Excluido habla de diagnóstico hp, no clínico. Sin el diagnóstico clínico de leucoplasia oral no podemos
Mehanna y cols. 2009 (10)	Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia. A systematic review and meta-analysis. <i>Head Neck.</i> 2009;31:1600-9.	Excluido no habla de aspectos clínicos. Sólo de lesiones displásicas
Vivek y cols. 2008 (11)	Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK. Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser surgery. <i>Lasers Med Sci.</i> 2008;23:375-9.	Excluido, se refiere al control de 3 años, tras la aplicación de laser en leucoplasia. No para esta pregunta

P18: La autoexploración bucal en los pacientes con leucoplasia oral ¿mejora su pronóstico?
TABLA P18-1

Referencia	Tipo de estudio	Nº Pacientes	Objetivos	Gold estándar	Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Like Ihood ratio positivo	Like Ihood ratio negativo	Calidad	Valoración global	Grado recomendación	Comentarios
Mathew y cols. 1995 (5)	Prueba diagnóstica		Fomentar la autoexploración y si encuentran trasen alguna alteración solicitar atención médica	No hay comparativa	Mayores de 30 años y/o fumadores o bebedores	No control	No control	No control	No control	No control	No control	-	2-	No se incluye	Excluir de la discusión.

TABLA P18-2

Autor y año	Tipo de estudio	Nº Pacientes	Objetivos	Gold estándar	Población	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Like Ihood ratio positivo	Like Ihood ratio negativo	Calidad	Valoración global	Grado recomendación	Comentarios
Scotty cols. 2010 (6)	Prueba diagnóstica	53 personas	Valorar y comparar la capacidad diagnóstica de la autoexploración en relación con la exploración visual del clínico	Exploración visual clínico	Pacientes de alto riesgo COCE	33%	54%	17%	73%	0,72	1,43	++	2++	B	
Elango y cols. 2011 (7)	Prueba diagnóstica	34766 personas	Primario, crear conciencia sobre el cáncer oral, las lesiones potencialmente malignas y los factores de riesgos asociados al COCE. Otros: eficacia de autoexploración oral en la detección precoz COCE y TDPM	Exploración visual por parte de técnicos especialistas en el diagnóstico del cáncer oral	Mayores de 10 años de una región de la India (Kerala) con alta incidencia de cáncer oral	18%	99,9%	72%	99%	180	0,82	++	2++	B	Cabe destacar que las lesiones menos diagnosticadas con la autoexploración fueron las lesiones blancas, el 87% no se detectaron

TABLA P18-3

Autor/Años	Tipo estudio	Objetivo	Objetivo	Comentario	Nivel de evidencia	G recomendación
Broeklehurst y cols. 2013 (8)	Revisión sistemática	Evaluar la eficacia de los métodos de screening actuales en la disminución del cáncer oral.	Metodología Cochrane	Ni siquiera hace referencia a la exploración oral como método de detección precoz cáncer oral.	1++	A
Kujan y cols. 2005 (9)	Revisión sistemática	Evaluar la eficacia de los métodos diagnósticos en la disminución de la mortalidad del cáncer oral	Metodología Cochrane		1++	A

TABLA P18-4

Autor y año	Tipo de estudio	Objetivo	Nivel de evidencia	Grado recomendación	Comentarios
van der Waal I. 2013 (10)	Revisión narrativa	Revisión crítica de diferentes métodos de prevención en el cáncer oral	4	D	

ANEXO 4. GLOSARIO

Absorción: Del latín, absorptiōn como sustantivo abstracto derivado del verbo absorber: Entrada de una sustancia química al organismo, a una célula, o a los fluidos del organismo pasando a través de una membrana o por otros medios.

Academia Americana de Medicina Oral (AAOM): La Medicina Oral es la disciplina de la Odontología preocupada por la salud oral de pacientes médicamente complejos, incluyendo diagnóstico y tratamiento de condiciones médicas que afectan la región oral y maxilofacial. Los miembros de la Academia Americana de Medicina Oral atienden a miles de pacientes cuyo estado médico subyacente afectan la salud bucal y dental. Dicha organización aboga por una salud oral óptima y salud para todos, aún cuando se tenga una enfermedad sistémica. Fundada en 1945, AAOM ofrece acreditación, recursos y formación profesional a la comunidad de dentistas formados en medicina oral.

Ácido ascórbico: También llamada vitamina C, es una vitamina hidrosoluble necesaria para la salud del tejido conjuntivo del cuerpo y de las membranas celulares. Participa en el metabolismo de las grasas, en la producción de hormonas y neurotransmisores y en la absorción de hierro. También tiene una función antioxidante.

Ácido retinoico: Molécula derivada de la vitamina A. Actúa como inhibidor de la queratinización de las células epiteliales.

ADN: El ácido desoxirribonucleico, es un ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos conocidos y algunos virus, y es responsable de su transmisión hereditaria.

Asistencia ambulatoria: Servicios médicos proporcionados a personas que no se hospitalizan (es decir, que no pasan una noche en el hospital, ver la definición correspondiente); pueden incluir diagnóstico, tratamiento, operaciones quirúrgicas y rehabilitación.

Asistencia hospitalaria: Servicios médicos proporcionados en un ámbito hospitalario.

Asistencia privada: Servicios médicos cuyos costes son sufragados por el propio paciente o por un seguro de salud contratado por él mismo, al margen del sistema público sanitario.

Asistencia pública: Servicios médicos cuyos costes son sufragados por el sistema público sanitario.

Autoexploración bucal: Técnica de prevención en la que el paciente realiza un análisis de su cavidad oral buscando o valorando lesiones específicas. Se ha aplicado en la prevención secundaria del cáncer oral.

Azul de toluidina: Técnica clínica de tinción de la mucosa oral en la que se muestran positivas las zonas con una mayor cantidad de DNA (células atípicas). Se utiliza como método orientativo en la toma de decisión clínica en relación a la zona de realización de una biopsia.

Beta-caroteno: También llamado caroteno. Es un precursor de la vitamina A.

Betel: Areca catechu (palma de betel) es una especie perteneciente a la familia Arecaceae. Esta planta es una palmera cultivada principalmente para obtener su semilla, la nuez de areca, que se usa en gran parte de Asia y Oceanía por sus propiedades estimulantes. Parece que la costumbre de mascar la nuez de areca y la hoja de betel junto con tabaco puede facilitar el cáncer bucal.

Biopsia: Procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio.

Bisturí frío: Conocido como escalpelo, lanceta o cuchillo de cirujano, instrumento en forma de cuchillo pequeño, de hoja fina, puntiaguda, de uno o dos cortes, que se usa en procedimientos de cirugía, disecciones anatómicas, autopsias y vivisecciones.

Borde lateral de lengua: Parte de la lengua que se sitúa entre el dorso lingual y la cara ventral. Se encuentra en contacto con las caras internas de los dientes.

Cáncer: Tumor maligno, duro o ulceroso, que tiende a invadir y destruir los tejidos orgánicos circundantes.

Cáncer oral: término general en medicina para cualquier crecimiento maligno localizado en la boca. Puede aparecer como una lesión primaria del mismo tejido de la cavidad oral, o por metástasis de un sitio de origen distante, o bien por extensión de estructuras anatómicas vecinas, tales como la cavidad nasal o el seno maxilar.

Cara dorsal de la lengua: Superficie lingual situada en la zona superior de la lengua. En esta cara se encuentran las papilas filiformes, fungiformes y caliciformes.

Cara ventral de la lengua: Zona lingual situada en la parte inferior de la lengua. Tiene como límite inferior el suelo de la boca.

Carcinoma in situ: Alteración total de la maduración

epitelial y presencia de fenómenos displásicos que aca-
pan todo el espesor epitelial, sin invadir y penetrar el
conectivo subepitelial.

Carcinoma invasivo: Neoplasia epitelial maligna que
tiene la capacidad de migrar y proliferar a distancia de la
zona de génesis tumoral.

Carcinoma oral de células escamosas: Neoplasia epi-
telial maligna proveniente de las células epiteliales pre-
sentes en la mucosa oral. Es la neoplasia más frecuente
de la cavidad oral.

Carotenoides: Los carotenoides son pigmentos orgáni-
cos del grupo de los isoprenoides que se encuentran de
forma natural en plantas y otros organismos fotosintéti-
cos como algas, algunas clases de hongos y bacterias. Se
conoce la existencia de más de 700 compuestos pertene-
cientes a este grupo.

Celecoxib: El celecoxib es un medicamento del tipo sul-
fa antiinflamatorio no esteroideo indicado para el alivio
del dolor en pacientes con osteoartritis y dismenorrea

Ciclina-D1: La ciclina D1 específica de G1/S es una pro-
teína que es codificada en humanos por el gen CCND1.1
2. Esta proteína pertenece a una familia de ciclinas muy
conservadas, cuyos miembros se caracterizan por incre-
mentar drásticamente y a intervalos su concentración a
lo largo del ciclo celular. Las ciclinas funcionan como
reguladores de las quinasas dependientes de ciclinas

Citología asistida por ordenador: Citología en que el
recuento y evaluación de las células aportadas se realiza
automáticamente por un ordenador en base a un progra-
ma informático.

Citología por raspado: La citología por raspado se em-
plea para diagnosticar precozmente patologías como el
cáncer de cuello de útero o de otras mucosas, gracias a la
extracción de una muestra mediante un suave raspado.

CK18: Citoqueratina 18.

CK8: Citoqueratina 8.

COCE: Carcinoma oral de células escamosas.

Crestas epiteliales: Proyecciones papilares del epitelio
de revestimiento dentro del tejido conectivo.

Criocirugía: Es la cirugía que se realiza por congela-
ción, aplicando frío sobre el cuerpo.

Dentista especialista: Dentista (ya sea odontólogo o
estomatólogo) que presenta formación específica en un
área determinada.

Dentista generalista: Dentista (ya sea odontólogo o es-
tomatólogo) que no presenta formación específica en un
área determinada.

Detritus: En biología, los detritus son residuos, gene-
ralmente sólidos permanentes, que provienen de la des-
composición de fuentes orgánicas (vegetales y anima-
les). Es materia muerta.

Disbalance alélico cromosómico: Situación donde un
miembro (alelo) de un par de genes está perdido o am-
plificado.

Dispersión: En física, dispersión es el fenómeno por el
cual un conjunto de partículas que se mueve en una di-
rección determinada rebota sucesivamente con las par-
tículas del medio por el que se mueve hasta perder una
dirección privilegiada de movimiento.

Displasia epitelial: El término “displasia”, que provie-
ne del griego y significa “mala forma” o “mal mode-
lo”, ha sido utilizado de un modo inadecuado y confuso
para denominar tanto alteraciones del desarrollo como
la displasia ectodérmica o la displasia fibrosa como al-
teraciones epiteliales. La displasia epitelial (DE) de la
mucosa oral constituye en la actualidad una alteración
morfológica que traduce una serie de modificaciones de
la normalidad histológica y que se correlaciona con la
capacidad de malignización de su epitelio escamoso.

Displasia leve: Clásicamente se ha clasificado a la dis-
plasia epitelial siguiendo el modelo inicialmente pro-
puesto para el cérvix uterino en leve, moderada y severa.
Cuando las alteraciones de la maduración y la prolifera-
ción epitelial son escasas y afectan a menos de la tercera
parte del espesor epitelial.

Displasia moderada: Clásicamente se ha clasificado a
la displasia epitelial siguiendo el modelo inicialmente
propuesto para el cérvix uterino en leve, moderada y
severa. Cuando las alteraciones de la maduración y la
proliferación epitelial son importantes y afectan a dos
terceras partes del espesor epitelial

Displasia severa: Clásicamente se ha clasificado a la
displasia epitelial siguiendo el modelo inicialmente pro-
puesto para el cérvix uterino en leve, moderada y severa.
Cuando las alteraciones de la maduración y la prolifera-
ción epitelial son masivas y afectan a a mas del 66% del
espesor epitelial.

EFOSS: European Federation of Oral Surgery Societies.

Electrobisturí: Bisturí eléctrico; utiliza el paso de corriente eléctrica para generar calor y corte tisular.

Electrocoagulación: Uso del bisturí eléctrico para, utilizando el paso de corriente eléctrica para generar calor, coagular los vasos y parar el sangrado tisular.

Embbase: Embase es un servicio electrónico de Elsevier, específico para el área de Medicina y Farmacología, que ofrece una búsqueda integrada a las bases de datos MEDLINE y EMBASE (versión electrónica de la Excerpta Medica) sin duplicación de registros. Posee una cobertura única en medicamentos e incorpora un tesoro que contiene más de 45.000 términos médicos y farmacológicos indexados, 190.000 sinónimos, incluidos todos los términos del tesoro MeSH, de Medline.

Entree: Nombre del tesoro utilizado en la base de datos Embase.

Encía: La encía (en lat. gingīva) es una fibromucosa formada por tejido conectivo denso con una cubierta de epitelio escamoso queratinizado que cubre los procesos alveolares y rodea a los dientes.

Epitelio: El epitelio es el tejido (a veces llamado tejido epitelial) formado por una o varias capas de células unidas entre sí, que puestas recubren todas las superficies libres del organismo, y constituyen el revestimiento interno de las cavidades, órganos huecos, conductos del cuerpo, así como forman las mucosas y las glándulas.

Eritroleucoplasia: Leucoplasia no homogénea caracterizada por la presencia de áreas blancas y rojas en la lesión.

Especificidad: De una prueba, es el porcentaje de verdaderos negativos o la probabilidad de que la prueba sea negativa si la enfermedad no está presente.

Estratificación: Capacidad que tienen las células epiteliales en organizarse por capas. Los epitelios con una sola capa son no estratificados.

Exéresis quirúrgica: Eliminación de un tejido mediante una técnica quirúrgica.

Factor de riesgo: En epidemiología un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.

Factor predictivo: Un factor predictivo es cualquier medición asociada con respuesta a un tratamiento dado.

Falso negativo: Error de tipo II o error de tipo beta (β), es el error que se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula siendo esta falsa en la población.

Falso positivo: Error tipo I o error tipo alfa (α). es el error que se comete cuando el investigador no acepta la hipótesis nula siendo esta verdadera en la población. Ejemplo: Se considera que el paciente está enfermo, a pesar de que en realidad está sano

Fenretinide: Derivado retinoide sintético.

Flourescencia: La fluorescencia es un tipo particular de luminiscencia, que caracteriza a las sustancias que son capaces de absorber energía en forma de radiaciones electromagnéticas y luego emitir parte de esa energía en forma de radiación electromagnética de longitud de onda diferente.

Glicoproteínas: Las glicoproteínas o glucoproteínas son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos, simples o compuestos. Destacan entre otras funciones la estructural y el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas.

Grado de displasia: Clásicamente se ha clasificado a la displasia epitelial siguiendo el modelo inicialmente propuesto para el cérvix uterino en leve, moderada y severa, dejando aparte a la situación denominada carcinoma in situ que representaría el mayor grado de alteraciones displásicas afectando a todo el espesor epitelial pero sin sobrepasar la membrana basal, es decir sin reconocer invasión.

Grado de recomendación: En función del rigor científico del diseño de los estudios, pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí. Los grados de recomendación se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada. Niveles de evidencia: A Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que

demuestren globalmente consistencia de los resultados. B Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+. C Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++. D Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

Guía de práctica clínica: Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.

Hipercromatismo: Una excesiva pigmentación del núcleo celular, como consecuencia de un exceso de cromatina, debido a la degeneración de la célula. El estado hipercromático del núcleo sugiere malignidad.

Hiperplasia epitelial: Excesiva multiplicación de células epiteliales normales.

Hiperqueratosis: Aumento/Engrosamiento de la capa queratinizada del epitelio escamoso.

ICBB: Inhibidor concentrado de Bowman-Birk. Es un derivado de la soja.

Incidencia: Número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

Inestabilidad de microsátélites: Ocurrencia de repeticiones de microsátélites mononucleótidos o dinucleótidos muy polimorfos en las células somáticas. Es una forma de inestabilidad de genoma que se asocia a defectos en la reparación de map apareamientos del ADN.

Inhibidor concentrado de Bowman-Birk: Producto derivado de la soja. Es una sustancia en estudio para la prevención de cáncer. El BBIC se produce con semillas de soja y es un tipo de inhibidor de la serina proteasa.

Inmunocitoquímica: Técnica histopatológica con la idea de poder marcar una proteína específica que sirva como ayuda en la etiología, diagnóstico y pronóstico del proceso de estudio.

Isotretinoín: Fármaco usado mayoritariamente para el acné severo o quístico, pero también se emplea para una

serie de cánceres y algunas condiciones severas de la piel.

Ki-67: Proteína de las células cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar células nuevas. Mediante un procedimiento de coloración es posible medir el porcentaje de células tumorales que contienen Ki-67 (resultado positivo). Cuantas más células positivas hay, mayor es la velocidad con que se dividen para formar nuevas células.

Láser: Un láser (de la sigla inglesa Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, amplificación de luz por emisión estimulada de radiación) es un dispositivo que utiliza un efecto de la mecánica cuántica, la emisión inducida o estimulada, para generar un haz de luz coherente tanto espacial como temporalmente.

Láser de CO₂: Laser cuyo medio activo es el CO₂.

Láser de dióxido de carbono: Laser cuyo medio activo es el CO₂.

Láser de Nd:YAG: Un Láser Nd-YAG (acrónimo del inglés neodymium-doped yttrium aluminium garnet) es un dispositivo de emisión láser de estado sólido que posee óxido de itrio y aluminio cristalino cuya red hace de anfitrión ya que está dopada con neodimio que hace de huésped formando la especie (Nd:Y3Al5O12), una variedad de granate, su emisión característica posee una longitud de onda de 1064 nanómetros, es decir, emite en el infrarrojo.

Láser KTP: El láser KTP que se basa en el ya conocido Láser de neodimio:YAG cuya luz se hace pasar por un cristal de potasio-titanil-fosfato lo que le da una longitud de onda de 532 nm y le coloca en el segmento verde del espectro visual.

Lesión exofítica: Lesión sólida, excrecente y circunscrita, que hace relieve franco sobre la mucosa oral normal.

Lesión ulcerada: Patología que presenta una solución de continuidad del epitelio que la recubre o constituye.

Lesiones asociadas al virus de Epstein-Barr: Conjunto de lesiones, entre ellas el cáncer oral, cuya aparición parece estar favorecida por una infección previa por el virus de Epstein-Barr.

Leucoplasia de gran tamaño: Leucoplasia generalmente mayor de 2 cm de diámetro o longitud mayor.

Leucoplasia homogénea: Lesión predominantemente blanca de la mucosa oral, uniformemente plana, con una

fina apariencia que puede presentar grietas o hendiduras poco profundas y de consistencia no indurada.

Leucoplasia no homogénea: Lesión predominantemente blanca o roja (eritroleucoplasia) con una superficie irregular, nodular o exofítica.

Leucoplasia nodular: Tipo de leucoplasia oral no homogénea que presenta una superficie irregular, de aspecto nodular. Clásicamente se sitúa a nivel de la retrocomisura oral y en pacientes fumadores, siendo lesiones frecuentemente sobre infectadas por *Candida spp.*

Leucoplasia oral: Concepto de la guía.

Leucoplasia oral vellosa: Lesión blanquecina que aparece en el borde lateral de la lengua en pacientes inmunocomprometidos. Clásicamente se observó en pacientes VIH+, pero se puede observar en pacientes inmunocomprometidos por cualquier causa.

Leucoplasia verrugosa proliferativa: Tipo específico de leucoplasia oral que presenta características clínicas distintivas: un comportamiento biológico agresivo con tendencia a la multifocalidad, alta tasa de recurrencia después del tratamiento, y de transformación maligna, pudiendo progresar ya sea a un Carcinoma Verrugoso o a un Carcinoma Escamocelular Convencional.

Cociente de probabilidad (Likelihood ratio): Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición versus tener el mismo resultado en la población sin la condición.

Cociente de probabilidad negativo (Likelihood ratio -): Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición versus tener el mismo resultado en la población sin la condición. Si tomamos un test que tiene sólo dos valores posibles, positivo o negativo, tendremos un valor de LR (+), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un test positivo, y un LR (-), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un resultado negativo.

Cociente de probabilidad positivo (Likelihood ratio +): Se define como la razón entre la probabilidad de tener determinado resultado del test en la población con la condición versus tener el mismo resultado en la población sin la condición. Si tomamos un test que tiene sólo dos valores posibles, positivo o negativo, tendremos un valor de LR (+), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un test positivo, y un LR (-), que representa la magnitud del cambio en caso de presentar un resultado negativo.

LOH: Pérdida de heterocigosidad. Proceso importante en la inestabilidad cromosómica ya que conlleva la inactivación de genes supresores tumorales.

Longitud de onda: La longitud de una onda es el período espacial o la distancia que hay de pulso a pulso. Normalmente se consideran 2 puntos consecutivos que poseen la misma fase.

Licopeno (Lycopene): Del neolatín lycopersicum, la especie tomate, es un caroteno rojo brillante y pigmento carotenoides y fitoquímico que se encuentra en los tomates y otras frutas y verduras de color rojo, como las zanahorias rojas, sandías, y papayas, aunque no en las fresas, pimientos rojos, o cerezas. Aunque el licopeno es químicamente un caroteno, no tiene actividad de vitamina A.

Malignización: Acción y efecto de malignizarse. En esta guía, de desarrollar un cáncer oral.

Marcador molecular: Un marcador genético o marcador molecular es un segmento de ADN con una ubicación física identificable (locus) en un cromosoma y cuya herencia genética se puede rastrear. Un marcador puede ser un gen, o puede ser alguna sección del ADN sin función conocida. Dado que los segmentos del ADN que se encuentran contiguos en un cromosoma tienden a heredarse juntos, los marcadores se utilizan a menudo como formas indirectas de rastrear el patrón hereditario de un gen que todavía no ha sido identificado, pero cuya ubicación aproximada se conoce. Los marcadores se usan para el mapeo genético como el primer paso para encontrar la posición e identidad de un gen.

Melanoma cutáneo: Neoplasia maligna originada de los melanocitos presentes en la piel.

MeSH: Denominación del tesoro usado por la base de datos Medline.

Metodología Cochrane: Metodología utilizada por la asociación científica Cochrane, especializada en la realización de revisiones sistemáticas y metanálisis de alta calidad.

Mitosis: Proceso de reproducción de una célula que consiste, fundamentalmente, en la división longitudinal de los cromosomas y en la división del núcleo y del citoplasma; como resultado se constituyen dos células hijas con el mismo número de cromosomas y la misma información genética que la célula madre.

Mitosis atípica: Morfología atípica de una mitosis. Por ejemplo, distribución asimétrica del material cromosómico. Son frecuentes en los fenómenos de displasia.

MPLA: Sonda múltiple de ligadura dependiente amplificada utilizada como medida de alteraciones cromosómicas numéricas

MSI: Inestabilidad de microsátelites.

Mucosa oral: La mucosa oral es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo laxo subyacente (lámina propia) que reviste las paredes internas de la cavidad oral. En general, presentan funciones de protección, secreción, sensación y absorción, y alberga subsistemas inmunológicos muy desarrollados y especializados.

Multifactorial: Patrón de herencia que involucra tanto factores genéticos como ambientales.

Nivel de evidencia: En función del rigor científico del diseño de los estudios, pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí. Los grados de recomendación se establecen a partir de la calidad de la evidencia y del beneficio neto (beneficios menos perjuicios) de la medida evaluada. 1++ Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos. 1+ Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos. 1- Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos. 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal. 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal. 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal. 3 Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos). 4 Opiniones de expertos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

p27: Marcador molecular. El inhibidor 1B de quinasa dependiente de ciclina (CDKN1B) es una enzima codificada en humanos por el gen p27Kip1.1 Esta proteína pertenece a la familia de proteínas inhibidoras de quinasas dependientes de ciclinas Cip/Kip. CDKN1B se une e impide la activación de los complejos ciclina E/Cdk2 o ciclina D/Cdk4, controlando así la progresión del ciclo

celular en la fase G1. Suele ser referido como proteína inhibidora del ciclo celular debido a que su principal función es frenar o ralentizar el ciclo de división celular.

p53: p53 es una proteína supresora de tumores. En la especie humana, el gen p53 o TP53, también llamado el “guardián del genoma”, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción nuclear de 43.7 KDa

p63: Es una proteína tumoral, codificada por el gen TP63. Se conoce también como “transformation-related protein 63”. Fue descubierta 20 años después de la proteína p53, debido a su similar estructura.

Paladar blando: Mucosa oral situada a nivel del maxilar superior en la zona posterior. Delimita en la zona anterior con el paladar duro, en los laterales por los pilares amigdalinos anteriores y a nivel posterior con la úvula.

Paladar duro: Mucosa oral situada a nivel del hueso maxilar superior. Reviste el maxilar superior a nivel intraoral, estando limitado por los dientes en la zona anterior y lateral y por el paladar blando en la zona posterior.

Palmitato de retinol: Palmitato de retinilo es el éster de retinol; es la unión de Retinol y Ácido palmítico.

Pérdida de heterocigocidad: Pérdida de un alelo en un lugar específico, causada por una mutación por delección, o pérdida de un cromosoma o par de cromosomas, que resulta en una homocigocidad anormal.

Perla de queratina: Estructura consistente en una diferenciación epitelial dentro de un nido epitelial, generalmente central. Se puede observar en diferentes procesos benignos, como hiperplasia pseudoepiteliomatosa o malignos, como un carcinoma oral de células escamosas bien diferenciado.

Placa: Lesión elevada de la piel de más de 2 centímetros de diámetro formada por la coalescencia de varias pápulas o nódulos.

Ploidía del ADN: La llamada Ploidía es el número de juegos completos de cromosomas en una célula.

Polaridad celular: La organización polarizada (es decir con un extremo y unos orgánulos determinados hacia la porción apical, basal o luminal del epitelio) de las células que forman la lámina epitelial es una característica fundamental de los epitelios. La mantención de esta propiedad, depende de las interacciones que establecen las células epiteliales tanto entre sí, como con la matriz extracelular de su membrana basal.

pRB: Marcadores neoplásico específico, al igual que p53 o p63.

Prevalencia: Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado.

Proporción núcleo/citoplasma: Es la relación que existe entre el tamaño nuclear y la cantidad de citoplasma. Cuando se pierde esta relación (anisocariosis), se considera una característica celular sugestiva de displasia.

PubMed: Servicio de bases de datos de la US National Library of Medicine de los Estados Unidos de América.

Queratinización: Es la capacidad que tiene un epitelio en producir queratina.

Recidiva: Repetición de una enfermedad poco después de terminada la convalecencia.

Reflectancia: Capacidad de un cuerpo de reflejar la luz.

Retinoide: Los retinoides son un tipo de compuesto químico que están relacionados químicamente con la vitamina A.

RT-PCR: La PCR cuantitativa (en inglés, quantitative polymerase chain reaction; qPCR o Q-PCR) o PCR en tiempo real (en inglés real time PCR) es una variante de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar de forma absoluta el producto de la amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN).

Screening (tamizaje): Procedimiento de identificación sistemática.

SECIB: Sociedad Española de Cirugía Bucal.

Seguimiento clínico: Conjunto de acciones encaminadas a continuar la vigilancia de un paciente por alguna característica clínica de interés.

Sensibilidad: Se define como la razón entre los individuos que tienen un resultado del test positivo y aquellos que tienen la condición o enfermedad de interés.

Servicios sanitarios: Un sistema de salud y asistencia sanitaria, sistema sanitario o sistema de salud es una organización y el método por el cual se provee la asistencia sanitaria al conjunto de la población de un lugar determinado.

Suelo de boca: Parte la mucosa oral situada debajo de la lengua, también llamado piso de boca. Se encuentra circunscrito por la encía lingual de los dientes inferiores

a nivel anterior y lateral. A nivel superior por los bordes laterales de la lengua.

Tasa de recidiva: Número de pacientes con una determinada enfermedad que vuelven a padecerla en un tiempo determinado.

Tasa de transformación maligna: Número de pacientes con un trastorno potencialmente maligno que sufren transformación maligna del mismo en un tiempo determinado.

Té negro: El té negro es un té que se encuentra oxidado en mayor grado que las variedades de té verde, té oolong y té blanco.

Terapia fotodinámica: Es una técnica que se ha extendido en los últimos años. Se basa en una reacción fotoquímica en frío que da lugar al daño de diferentes estructuras celulares. Para llevarse a cabo precisa de 3 elementos: un fármaco fotosensibilizante, que se puede administrar de manera sistémica o tópica, oxígeno y luz de baja potencia. Cada elemento, requiere de una longitud de onda específica para producir su efecto. La destrucción del tejido se basa en una oxidación radical

Tiempo medio de transformación maligna: Tiempo medio en que una población que presenta una lesión premaligna, desarrolla el paso a cáncer o a enfermedad neoplásica maligna.

Tinción vital: Una tinción in vivo (tinción supravital) es el proceso de teñir tejidos vivos. Al provocar que determinadas células o estructuras adquieran los colores de contraste, se puede estudiar su ubicación y morfología mientras están desempeñando su función. El propósito más común es revelar detalles de la citoestructura que de otra manera no resultarían evidentes, sin embargo, la tinción supravital puede revelar además donde aparece un determinado producto químico o donde se lleva a cabo una determinada reacción química dentro de las células o tejidos.

Trastorno potencialmente maligno: Trastorno o lesión susceptible de transformarse en una cáncer o neoplasia maligna, con mayor probabilidad que la mucosa o el tejido normal.

Tratamiento médico: Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.

Valor predictivo negativo: El valor predictivo negativo corresponde a la probabilidad que un individuo con un resultado negativo, no tenga la enfermedad.

Valor predictivo positivo: El valor predictivo positivo se define como la probabilidad que un individuo con un resultado positivo, tenga la enfermedad.

Verdadero negativo: Paciente que en el test diagnóstico da como sano, y efectivamente es sano.

Verdadero positivo: Paciente que en el test diagnóstico da como enfermo, y efectivamente, presenta la enfermedad.

Virus papiloma humano (VPH): Los virus del papiloma humano (VPH) son virus comunes que pueden causar verrugas. Existen más de 100 tipos de VPH. La mayoría son inofensivos, pero aproximadamente 30 tipos se asocian con un mayor riesgo de tener cáncer. Estos tipos afectan los genitales y se adquieren a través del contacto sexual con una pareja infectada. Se clasifican como de bajo riesgo o de alto riesgo. Los VPH de bajo riesgo pueden causar verrugas genitales. En las mujeres, los VPH de alto riesgo pueden conducir al cáncer del cuello uterino, vulva, vagina y ano. En los hombres, pueden conducir al cáncer del ano y del pene.

ANEXO 5. CONFLICTO DE INTERESES

Javier Alberdi-Navarro, Yolanda Jiménez-Soriano, Daniel Torres-Lagares, Agurne Uribarri-Etxebarria, Lizett Castellanos-Cosano, Miguel-Ángel González-Moles y Guillermo Machuca-Portillo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

José-Manuel Aguirre-Urizar es accionista SDPOMF desde 2013.