

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial



LEUCOPLASIA VERRUGOSA PROLIFERATIVA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

¿ES POSIBLE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ?

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Begoña García Chías

Tutora: Dra. Rocío Cerero

Junio 2012

ÍNDICE

- Introducción	3
- Objetivos	4
- Estado del problema	5
- Pacientes y método	21
- Resultados	28
- Discusión	35
- Conclusiones	41
- Bibliografía	42

INTRODUCCIÓN

El cáncer oral se encuentra entre los diez cánceres más comunes en todo el mundo, aunque su incidencia geográfica es muy variada. ^(1,2) Un porcentaje relevante de dichos cánceres son precedidos por los denominados desórdenes potencialmente malignos de la cavidad oral, entre los que destaca la leucoplasia. La leucoplasia se define como “ una placa blanca con riesgo de transformación maligna, habiendo excluido otras enfermedades o alteraciones conocidas que no supongan un aumento de riesgo de cáncer”. ⁽³⁾

Existe un tipo de leucoplasia, denominada leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) y descrita por Hansen en 1985 que se caracteriza por ser una enfermedad de larga duración, que comienza como una placa blanca que con el tiempo se va extendiendo y haciendo multifocal. ⁽⁴⁾ Las particularidades de este tipo de leucoplasias son, por un lado, su alta tasa de malignización, que puede llegar al 70% de los casos ⁽⁵⁾, y por otro la alta tasa de recurrencia de las lesiones ya tratadas.

El problema en cuanto al diagnóstico de este tipo de patologías es que suele hacerse una vez las lesiones ya han evolucionado, de modo que el pronóstico es menos favorable. Por lo tanto, se considera que sería importante la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz, para poder de este modo identificar a los pacientes susceptibles de tener esta patología y controlarlos de forma más exhaustiva. En 2010, Cerero y colaboradores publicaron una serie de criterios diagnósticos con el fin de poder realizar dicho diagnóstico precoz. ⁽⁶⁾

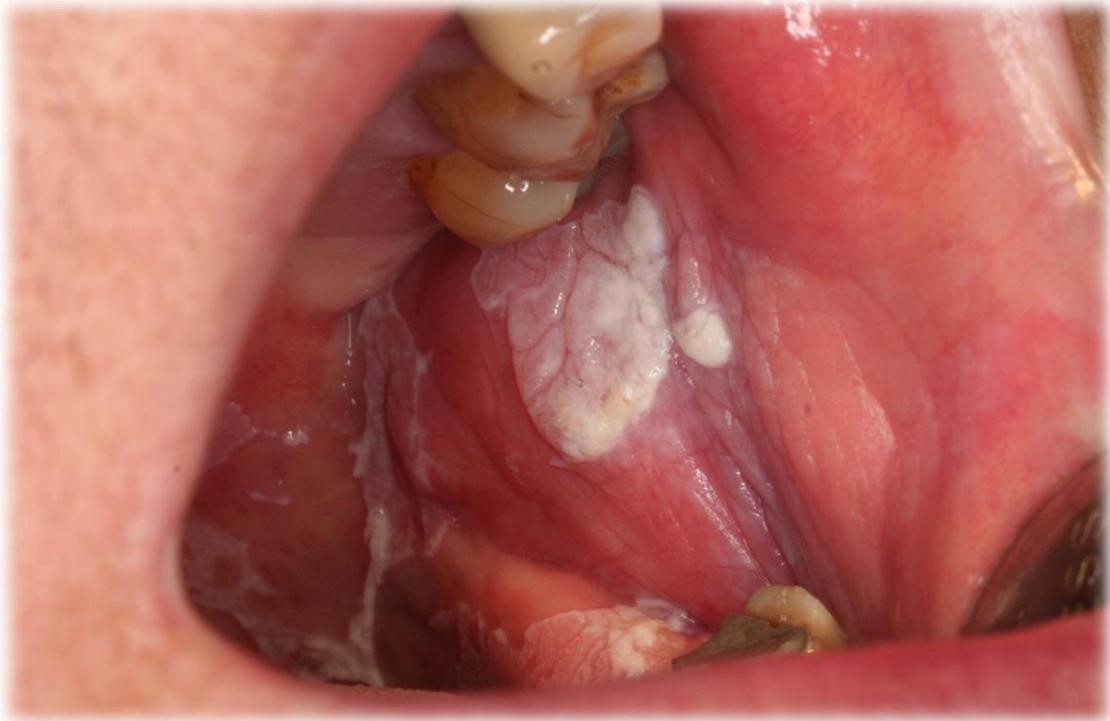
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Ya que los criterios publicados aun no han sido utilizados en ninguna serie de casos de pacientes, no podemos saber la utilidad real que suponen y si realmente son efectivos. Por ello, en el presente trabajo nos proponemos aplicarlos y valorar su capacidad para realizar un correcto diagnóstico precoz.

- Objetivo principal: valoración de los criterios diagnósticos publicados por Cerero y colaboradores en 2010 ⁽⁶⁾ en una serie de casos de pacientes con leucoplasia.
- Objetivo secundario: analizar las características clínicas de la serie de casos de LVP diagnosticados.

ESTADO DEL PROBLEMA

Tras el Workshop sobre precáncer oral organizado por la OMS en 2005, se define leucoplasia oral como “placa blanca con riesgo de transformación maligna habiendo excluido otras enfermedades o alteraciones conocidas que no supongan un aumento de riesgo de cáncer”.⁽³⁾ La tasa de transformación maligna de la leucoplasia varía del 0’13 al 17,5% según diferentes estudios.⁽⁶⁾ Existen dos tipos principales de leucoplasias: las homogéneas y las no homogéneas. Las leucoplasias homogéneas son lesiones predominantemente blancas, que presentan una apariencia delgada y superficie lisa y suave. Por otro lado existen las leucoplasias no homogéneas, que presentan una superficie irregular; en este grupo destacan las eritroleucoplasias, las leucoplasias nodulares y la leucoplasia verrugosa proliferativa.⁽³⁾



La leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) fue descrita por Hansen y colaboradores en 1985 como una entidad independiente. La definieron como una

enfermedad de larga evolución que comienza como una placa blanca aislada de hiperqueratosis que con el tiempo se va extendiendo y haciéndose multifocal. Las lesiones son de crecimiento lento, persistentes, irreversibles y frecuentemente desarrollan componentes eritematosos o verrugosos. Algunas áreas se tornan exofíticas y proliferativas, evolucionando con diferentes grados de displasia hasta transformarse, en algunas ocasiones en carcinoma verrugoso o en carcinoma de células escamosas. ⁽⁴⁾

Además la LVP se caracteriza por una alta tasa de recurrencia. La mayoría de los casos son resistentes a todas las formas de tratamiento, incluyendo cirugía convencional, láser, radioterapia, etc. ⁽⁷⁾

En la actualidad se considera que la LVP es una forma de leucoplasia oral de origen idiopático con un alto potencial de transformación maligna, ya que su tasa de malignización a lo largo del tiempo, es de casi el 100%. ⁽⁸⁾

Epidemiología

La gran mayoría de los autores coinciden en que la LVP es más frecuente en mujeres, señalando una relación mujeres / hombres de 4 a 1. ^(4,5,7,9) Otros autores presentan series de casos con el mismo número de pacientes de cada sexo ⁽¹⁰⁾, mientras que en algún caso aislado se considera que las lesiones aparecen más en hombres. ⁽¹¹⁾

En cuanto a la edad, Hansen determina una media entre sus pacientes de 49 años para los hombres y 70 años entre las mujeres, con una media total de 59,5 años. ⁽⁴⁾ Estos datos son similares a los presentados por otros autores, como Silverman (62 años), Zakrzewska (63,5 años), Fetting (65 años), Gandolfo (65,9 años) y Bagan (61,69 años) ^(5,10,11,12)

Tan solo dos estudios hacen referencia a la raza de los pacientes. En el caso de Zakrzewska y colaboradores, se incluye a dos pacientes de origen asiático y ocho de origen caucásico, mientras que en el estudio de Ghazali los grupos étnicos incluidos serían indios (55,6%), chinos (33,3%), y malayos (11,1%). Sin embargo, este último considera que en ambos grupos la muestra es pequeña y no se pueden establecer diferencias étnicas. ^(10,13)

Etiología

La etiología de la LVP es desconocida. No se sabe cual es el factor desencadenante para la aparición de las placas, ni tampoco existe información acerca de la causa de su alta tasa de transformación maligna. Se cree que la LVP es una enfermedad de origen multifactorial. ⁽⁴⁾

A lo largo de los últimos años se han estudiado una serie de factores que podrían tener relación con dicha etiología, aunque lograr resultados definitivos.

a. Tabaco

A diferencia de lo que ocurre con las leucoplasias tradicionales, donde el papel etiológico del tabaco está totalmente contrastado, existe controversia entre los diferentes autores acerca de la relación entre el consumo de tabaco y la LVP. ^(14,15) En el primer estudio de casos llevado a cabo, un 62% de los pacientes presentaba hábito tabáquico (incluyéndose tanto fumadores activos como exfumadores). ⁽⁴⁾ Estos datos se asemejan a los presentados por Zakrzewska y colaboradores en 1996, con un 70% de los pacientes afectados por LVP con consumo de tabaco (cinco pacientes tabaco fumado y dos pacientes betel). ⁽¹⁰⁾ Estudios posteriores muestran porcentajes de pacientes fumadores

significativamente menores; solamente entre el 20 y 30% de los pacientes presentaban dicho hábito. ^(5,9,11,12) Estas diferencias podrían deberse a las diferentes decisiones de incluir sólo fumadores activos en los estudios o de añadir los exfumadores. ⁽⁷⁾

Por lo tanto, no se puede considerar el tabaco como factor de riesgo, ya que no se ha encontrado evidencia de que participe en la aparición o progresión de la LVP. ⁽⁵⁾

b. Virus Papiloma Humano (VPH)

Se especula con la idea de que el virus papiloma humano podría influir en la transformación maligna de las lesiones de LVP. Numerosos autores han estudiado esta relación con resultados dispares.

Palefsky y colaboradores realizaron un trabajo en 1995, mostrando la presencia en 8 de 9 biopsias de LVP estudiadas mediante PCR e hibridación in situ de VPH. En 7 de las 8 biopsias positivas se encontró el VPH subtipo 16. ⁽¹⁶⁾

No se tiene certeza de cual es el mecanismo a partir del cual el VPH contribuye al desarrollo del carcinoma de células escamosas (COCE) a partir de la LVP, aunque se especula con la posibilidad de que participe realizando mutaciones cromosómicas. El virus se adhiere a un receptor específico en la membrana queratinocítica para posteriormente introducirse en la célula mediante un proceso denominado endocitosis. Una vez el virus está dentro, el ADN viral utiliza el ADN de la célula para replicarse, además de crear determinadas proteínas, capaces de regular el ciclo celular y la capacidad mitótica de la célula. Las proteínas E6 y E7 son las más importantes en este aspecto; se unen e inactivan dos reguladores importantes del ciclo celular, la p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente. La inactivación de la p53 podría provocar una inestabilidad cromosómica. ⁽¹⁷⁾.

Sin embargo otros estudios no coinciden con los datos aportados por Palefsky y colaboradores. En 2000 Fetting llevó a cabo un estudio sobre LVP localizadas en encía. Tras el análisis de existencia de VPH mediante PCR, resultó que sólo una de las diez muestras era positiva (10%), determinándose ser del subtipo 11, de bajo riesgo. ⁽¹¹⁾

Por su parte, Gopalakrishnan halló 2 casos de 10 de VPH en LVP, llegando a la conclusión de que no hay evidencia de la participación del el VPH 16/18 en la patogénesis de la LVP por inactivación del p53. ⁽¹⁸⁾ Ghazali y colaboradores encontraron un porcentajes similares de afectación (22, 2%), al ver resultados positivos mediante inmunohistoquímica en dos de las nueve muestras. ⁽¹³⁾

Campisi y colaboradores analizaron la presencia de VPH tanto en LVP como en leucoplasias orales normales. No hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Se encontró ADN de VPH en el 24,1% de las LVP, mientras que en las leucoplasias convencionales este porcentaje fue del 25,5%. En cuanto a los subtipos, el VPH-18 fue el más prevalente, situándose en el 71,4% de las LVP positivas para VPH, mientras que en el 28'6% restante se encontró el subtipo 16. ⁽¹⁹⁾

Por último, Bagan y colaboradores no encontraron en 2007 señales de VPH en ninguna de las 10 muestras tomadas, analizadas mediante PCR. ⁽²⁰⁾

c. Virus Epstein Barr (VEB)

Bagan y colaboradores analizaron en 2008 la posible implicación de este virus en una serie de lesiones de LVP. Tomaron muestras de 20 pacientes, analizándolas mediante PCR. 10 de los pacientes presentaban diagnóstico de LVP siguiendo los criterios de Hansen y cols, 6 de los cuales habían desarrollado COCE y los 4 restantes presentaban hiperqueratosis con diferentes grados de displasia, pero sin llegar a ser

COCE (subgrupo 1). Otros 5 pacientes presentaban COCE sin ningún antecedente de LVP (subgrupo 2) y los 5 últimos fueron pacientes sanos, usados como grupo control.

(21)

Los resultados mostraron que se detectó el virus en un 60% de los pacientes del subgrupo 1, en 40% del subgrupo 2 y en el 0% del grupo control. Sin embargo, sigue sin existir evidencia de que el VEB influya en la etiología de forma directa, ya que es posible que sólo ocurra una sobreinfección en un epitelio debilitado por las múltiples alteraciones durante periodos de tiempo extensos. (21)

d. Hongos

En el estudio original de Hansen 12 de 19 pacientes examinados presentaban infección por *Candida* (63'1%), mientras que en el estudio de Silverman este porcentaje disminuía al 50%. (4,5)

Autores como McCullough y colaboradores describieron una correlación significativa entre la presencia de displasia epitelial y el grado de carga fúngica, hallando mayor porcentaje de carga fúngica en pacientes que presentaban displasia epitelial o un carcinoma de células escamosas. (22) Además, hay estudios han demostrado que la infección por *Candida* puede inducir atipia epitelial. (23)

La infección por *Candida Albicans* podría relacionarse con la carcinogénesis y la cronicidad de las lesiones, debido a la producción de nitrosamidas. (24) Sin embargo, el papel exacto de los hongos en la etiopatogenia y malignización de las leucoplasias orales siguen siendo objeto de controversia. (3,25)

e. Oncogenes

En su estudio de 1997 Gopalakrishnan y colaboradores estudiaron la expresión y mutación del gen p53 (supresor tumoral) tanto en casos de LVP como en casos de COCE, mediante inmunohistoquímica y PCR. Los resultados mostraron alteraciones del gen p53 en las biopsias de carcinoma, pero no se demostró que la mutación de dicho gen favoreciera la progresión de la LVP al carcinoma oral. ⁽¹⁸⁾

Clínica

La LVP generalmente comienza como una placa blanca hiperqueratósica aislada asintomática, con la mucosa adyacente eritematosa en algunos casos. Con el tiempo esta lesión se extiende, y aparecen lesiones similares en otras zonas de la mucosa, acompañadas en algunos casos de cambios eritematosos. ⁽⁴⁾



Por último, algunos casos evolucionan hacia lesiones de tipo carcinoma verrugosos o incluso carcinoma oral de células escamosas. ⁽⁴⁾

Las lesiones pueden comenzar en cualquier lugar de la mucosa oral. Hansen y colaboradores describieron en el primer estudio que las localizaciones más frecuentes eran las mucosas yugales, seguidas de paladar duro y blando, reborde alveolar, lengua, suelo de la boca, encía y labio. ⁽⁴⁾ Silverman y colaboradores también sitúan la mucosa yugal como lugar más frecuente de aparición de las lesiones, sobre todo en mujeres. Determinaron que la localización más frecuente en hombres era la lengua. ⁽⁵⁾



Zakrzewska, Bagan y Gandolfo encontraron en sus respectivos estudios que las lesiones afectaban de forma predominante a la mucosa del reborde alveolar y la encía, seguido de la mucosa yugal. ^(7,9,10)

Por su parte, Fetting y colaboradores describieron una forma especial de la LVP en el año 2000, la leucoplasia verrugosa proliferativa de la encía. La LVP de la encía

comparte muchos aspectos histológicos y clínicos con la LVP convencional: las lesiones aparecen en forma de lesiones blancas aisladas, localizadas en la encía adherida, con un crecimiento progresivo y resistente a los tratamientos. Los autores diferencian esta entidad de la LVP tradicional basándose en que la LVP de la encía se inicia como una lesión solitaria en la encía y se desarrolla en ella, sin afectar a otras localizaciones de la mucosa oral. ⁽¹¹⁾

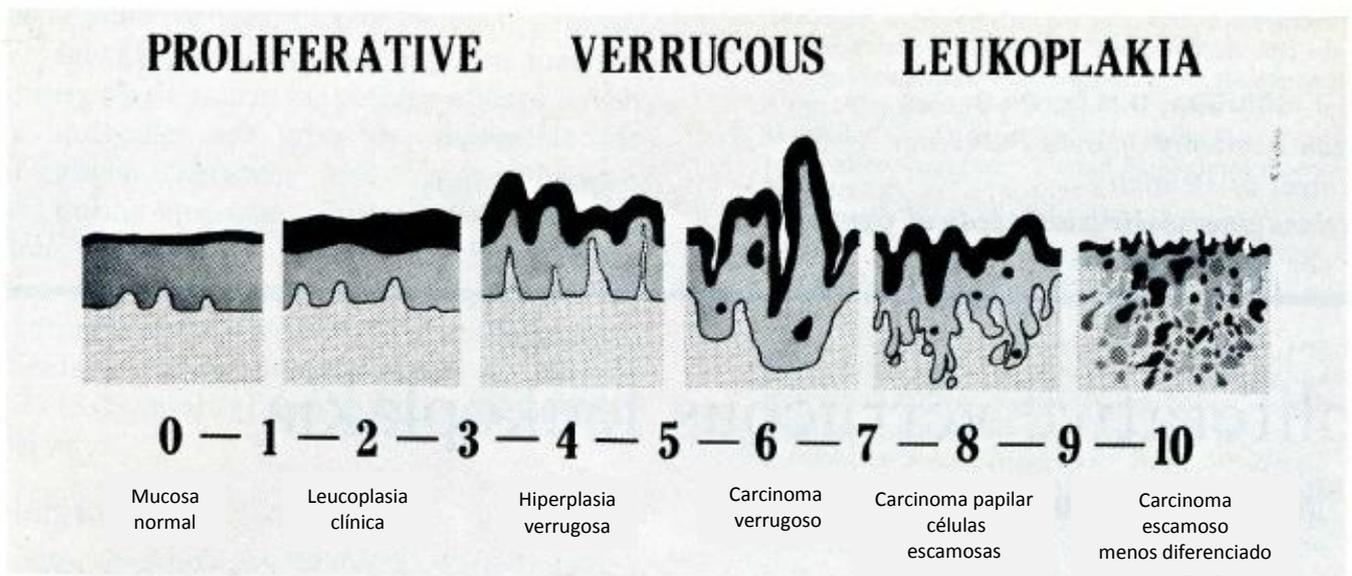


Histopatología

La LVP comienza como una simple hiperqueratosis con o sin displasia, pudiendo evolucionar a hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso e incluso COCE, in situ o infiltrante. ⁽⁶⁾

Hansen y colaboradores sugirieron 10 estadios histológicos en la evolución de las lesiones de LVP. El grado 0 representaba la mucosa oral normal. Aquellos hallazgos

patológicos pero sin ningún grado de malignidad forman en grado 1. El grado 2 consiste en una hiperqueratosis, sin displasia o con displasia leve. Una vez la leucoplasia exhibe proliferación papilar exofítica de epitelio escamoso se considera grado 4, aunque en este caso no hay evidencia de invasión y la displasia es leve o inexistente. La diferencia con el grado 6 es que en éste existe además una invaginación del epitelio escamoso bien diferenciado, hay también una invasión de la lámina propia. Un área de LVP grado 6 no puede ser diferenciada histológicamente de un carcinoma verrugoso. El grado 8 se caracteriza por un crecimiento exofítico e invasivo de epitelio escamoso bien diferenciado, con formación de queratina y mínima displasia. Histológicamente se parece a un carcinoma papilar de células escamosas. Por último, el grado 10 representa células tumorales poco diferenciadas, la displasia es moderada o severa. ⁽⁴⁾



En 1999 Batsakis y colaboradores propusieron una reducción en el número de estadios histológicos: leucoplasia plana sin displasia, hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso y carcinoma oral de células escamosas. ⁽⁸⁾

Es importante tener en cuenta que en los casos multifocales, no todas las lesiones van a presentar el mismo estadio evolutivo en un mismo momento, ya que una lesión puede ser una simple hiperqueratosis mientras que la de otra localización puede ser ya un carcinoma. ⁽⁶⁾

Diagnóstico

Generalmente el diagnóstico de la LVP se realiza siguiendo la definición de la patología dada por Hansen en 1985. Este autor expuso su mayor prevalencia en mujeres, con una edad media superior a los 60 años, con una lesión inicial en forma de placa blanca aislada, que con el paso del tiempo aumentaba de extensión y cambiaba su aspecto, con una localización preferente en mucosa masticatoria, y con gran tendencia a la recidiva y a la malignización. ⁽⁴⁾

Por tanto, existen una serie de características que se repiten en la mayoría de los casos, que son las utilizadas en las distintas series de casos para llevar al cabo el diagnóstico de LVP. Tan solo algunos autores han tratado de aplicar unos criterios diagnóstico en sus respectivas series de casos, aunque podría decirse que son prácticamente transcripciones de la definición dada por Hansen. ⁽⁶⁾

Ghazali y colaboradores establecieron en 2003 los siguientes criterios:

1. La lesión comienza como una leucoplasia homogénea sin displasia en el primer examen.
2. Con el tiempo, algunas áreas de leucoplasia se hacen verrugosas.
3. La enfermedad progresa hacia el desarrollo de múltiples lesiones aisladas o confluentes en una o en varias localizaciones.

4. Con el tiempo, la enfermedad va progresivamente avanzando a través de los distintos estadios histopatológicos señalados por Hansen y colaboradores en 1985.
5. Aparición de nuevas lesiones tras el tratamiento.
6. Tiempo de seguimiento no inferior a un año.

Estos autores consideraron que para determinar la existencia de LVP deberían cumplirse todos los criterios, sin exclusión. En su estudio no encuentran a ningún paciente que los cumpla todos, principalmente por falta de información acerca de las lesiones iniciales. ⁽¹³⁾

Por su parte, **Gandolfo** y colaboradores establecieron como criterios:

1. Una lesión inicial inocua, caracterizada por una placa homogénea que progresa con el tiempo hacia una lesión exofítica, difusa, habitualmente multifocal, de crecimiento epitelial verrugoso.
2. Histopatológicamente la LVP cambia gradualmente desde una simple placa de hiperqueratosis sin displasia hacia una hiperplasia verrugosa, un carcinoma verrugoso o un COCE. ⁽⁷⁾

Considerando estos criterios preexistentes insuficientes, ya que sólo tienen en cuenta los casos expuestos por Hansen, Cerero y colaboradores desarrollaron en 2010 otra serie de criterios, basándose no solo en los casos expuestos por Hansen sino también las series publicadas posteriormente. Estos criterios se dividen en criterios mayores y menores.

1. Criterios mayores

- A. Lesión de leucoplasia con más de dos localizaciones diferentes, con predominio en encías, procesos alveolares o paladar.
- B. Existencia de alguna zona verrugosa.
- C. Que las lesiones se hayan extendido o se hayan engrosado durante su evolución.
- D. Que se haya producido una recidiva en un lugar ya tratado.
- E. Histológicamente puede existir desde una simple hiperqueratosis del epitelio, hasta zonas de hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o bien carcinoma oral de células escamosas, in situ o infiltrante.

2. Criterios mayores

- a. Lesión de leucoplasia oral que ocupe en total al menos 3 centímetros al sumar todas las áreas afectadas
- b. Que el paciente sea mujer
- c. Que el/la paciente no fume
- d. Tiempo de evolución superior a 5 años.

Para poder establecer el diagnóstico de LVP deben cumplirse:

- Tres criterios mayores (incluyendo obligatoriamente el E)
- Dos criterios mayores (incluyendo obligatoriamente el E) + dos criterios menores. ⁽⁶⁾

Bagan y colaboradores consideran que estos criterios diagnósticos pueden ser muy útiles para clínicos expertos en el tema, pero confusos para aquellos con poca experiencia en el campo de las LVP. ⁽¹²⁾

Tratamiento

La LVP es una entidad con una tendencia a la malignización elevada, por lo que muchos autores recomiendan la extirpación de las lesiones.^(5,10) Sin embargo, antes de llevar a cabo tratamientos más agresivos, se deberá llevar a cabo procedimientos tales como la eliminación de factores nocivos, como el alcohol y el tabaco. También deberían tratarse con antimicóticos aquellas lesiones que estén sobreinfectadas por Candida.⁽²⁴⁾

El problema de estas lesiones es que suelen ser de gran tamaño, de modo su remoción no es posible en todos los casos. Se debe llevar a cabo siempre un estudio anatomopatológico para determinar la presencia o ausencia de displasia, ya que la actitud a seguir será diferente.

Existen varios métodos para la eliminación de las lesiones. En las lesiones con displasia se debe extirpar quirúrgicamente la lesión, para poder analizarla posteriormente. Aunque la tasa de recurrencia es elevada, las lesiones deberán eliminarse tantas veces como sea necesario. Algunos autores, como Fetting, defienden el tratamiento agresivo de las lesiones, sugiriendo incluso resecciones en bloque.⁽¹¹⁾

Otro procedimiento utilizado para el tratamiento de las leucoplasias es el láser. Presenta las ventajas de que permite el corte de tejidos sin hemorragia, esteriliza la zona donde incide el haz, la inflamación perilesional es mínima, se reduce el tiempo de intervención y el postoperatorio suele ser menos molesto. Además permite eliminar en una sola sesión áreas de lesión extensas.⁽²⁴⁾

La radioterapia también se ha utilizado como tratamiento para la LVP, aunque no parece tener resultados satisfactorios.⁽⁴⁾ Silverman y colaboradores trataron a 11 pacientes con cirugía más radioterapia; de ellos tan sólo 1 no sufrió recurrencias, 2 dos sí, y los otros 8 fallecieron por un carcinoma derivado de la LVP.⁽⁵⁾

A pesar de los distintos tratamientos, la recurrencia de las lesiones de LVP es muy frecuente. En el estudio de Hansen se produjeron 27 recidivas de los 30 pacientes tratados con diferentes métodos. ⁽⁴⁾ En el estudio de Silverman y colaboradores se produjeron recurrencias en 45 de los 53 pacientes (85%), mientras que en el estudio de Zakrzewska las recidivas tras un tratamiento con cirugía convencional se producían en el 100% de los casos, y en el 85'7 de los tratamientos con láser CO2. ^(5,10) Por su parte, Bagan y colaboradores observaron que la recurrencia se producía en un 86'7% de los pacientes. ⁽⁹⁾

Se han llevado a cabo algunos intentos de mejorar los resultados clínicos de estos tratamientos, mediante la utilización de antivirales. Femiano y colaboradores mostraron buenos resultados al combinar la cirugía con metisoprinol , un antiviral sintético con propiedades inmunomoduladoras, capaz de inhibir la replica viral y con eficacia clínica contra el VPH. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en otros estudios posteriores. ⁽²⁶⁾

Pronóstico

Aunque se ha logrado controlar la LVP en algunas pacientes, el pronóstico de estas lesiones es pobre, ya que la alta de recurrencia es elevada. El pronóstico es especialmente complicado en lesiones multifocales, por la imposibilidad de tratar todas las áreas afectadas. ⁽⁴⁾

Además de las altas tasas de recurrencia tras el tratamiento, también hay que tener en cuenta que la LVP tiene una tendencia a la malignización muy elevada. Silverman encuentra que, a los 7 años, un 70'3% de sus pacientes había desarrollado un carcinoma de células escamosas. ⁽⁵⁾ Bagan muestra unos porcentajes similares, con un 63'3 %

evolucionando a COCE y un 26'7% a carcinoma verrugoso tras 4'7 años de tratamiento.

(9)

En un estudio posterior, estos mismos autores muestran una alta proporción de cancerización de campo. Se encontró que de los 19 pacientes que habían desarrollado un carcinoma, 10 de ellos acabaron presentando algún otro, incluso un paciente llegó a sufrir cinco tumores. Además, los carcinomas se situaban en localizaciones distintas al carcinoma oral convencional (no derivado de LVP), es decir, en sitios diferentes del suelo de la boca y la lengua, a pesar de la existencia de lesiones también en estas zonas.

(27)

Por lo tanto, debe llevarse a cabo un control exhaustivo de las lesiones, y realizar análisis anatomopatológicos continuados, para poder realizar un tratamiento precoz antes de la malignización de las lesiones existentes.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes: pacientes con diagnóstico de leucoplasia desde 1979 hasta 2011. Son pacientes que han acudido al servicio de Medicina Oral del Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid para su diagnóstico y tratamiento. Son remitidos bien desde el servicio de recepción de la propia facultad o bien por otros profesionales. La información principal de su historia clínica se recoge en una base de datos, que facilita su clasificación y la ubicación de su historia clínica.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico clínico de leucoplasia
- Diagnóstico anatomopatológico que no excluya la leucoplasia

Método:

1. Aplicación de los criterios diagnósticos mencionados con los datos clínicos e histopatológicos.

Los criterios diagnósticos se considerarán positivos de la siguiente manera:

- Criterios Mayores (CM):
 - A: existen lesiones en más de dos localizaciones diferentes.
 - B: existencia de lesiones verrugosas.
 - C: las lesiones se han extendido o a han engrosado en la evolución.
 - D: ha existido recidiva en un lugar ya tratado

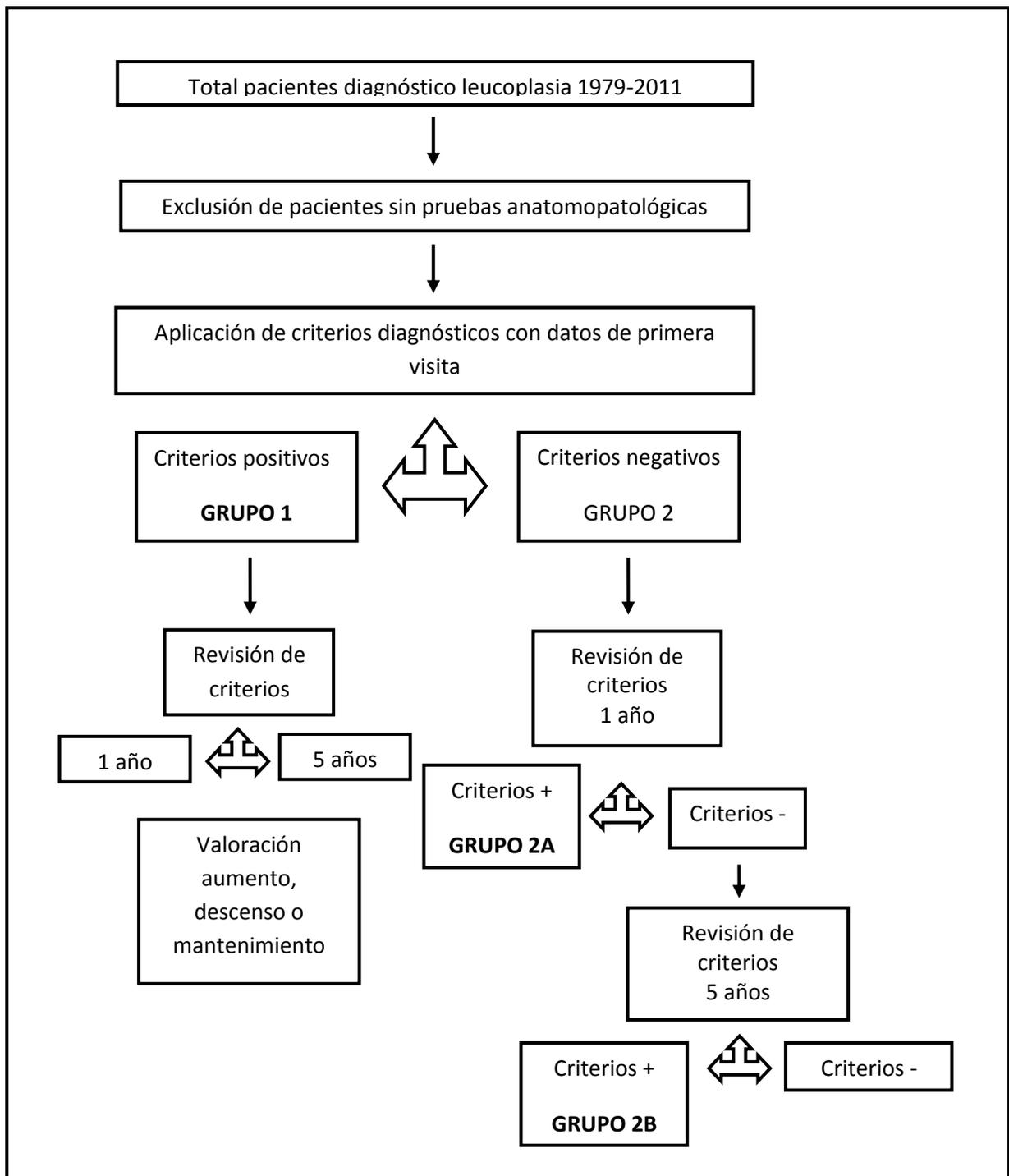
- E: la histología ha mostrado desde hiperqueratosis del epitelio, hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o carcinoma oral de células escamosas.
- Criterios menores (cm):
 - a: la suma de las áreas afectadas es mayor de tres centímetros.
 - b: paciente mujer
 - c: paciente no fumador. En caso de pacientes exfumadores, se considerará positivo este criterio siempre y cuando hayan pasado al menos 10 años desde la eliminación del hábito tabáquico.
 - d: tiempo de evolución mayor de cinco años.

Se realizará una revisión de los criterios mediante valoración de la información clínica y/o histopatológica obtenida en tres momentos diferentes: en las primeras visitas de los pacientes (visita de diagnóstico), después de un año del diagnóstico y después de cinco años.

De este modo, se aplicará una puntuación de (2) puntos a los Criterios Mayores (CM), y una puntuación de (1) punto a los criterios menores (cm).

- Aquellos pacientes que logren (6) puntos pasarán a formar parte del GRUPO 1 (Criterios iniciales +), teniendo en cuenta que siempre deberá cumplirse el criterio E (CM). Se volverán a analizar los datos obtenidos 1 año después del diagnóstico y 5 años después del diagnóstico. Se valorará la cantidad total de puntos y el aumento o disminución de los mismos.

- Aquellos pacientes que no logren al menos (6) puntos en el diagnóstico inicial, pasarán a formar parte del GRUPO 2 (criterios iniciales -). Se volverán a analizar los datos al año del diagnóstico y a los 5 años. Si en alguno de los siguientes análisis logran los 6 puntos, pasarían al GRUPO 2a (si los cumplen al año) o 2b (los cumplen a los 5 años).



De este modo se obtendrán tres grupos de estudio:

- GRUPO 1: pacientes que cumplen los criterios en el momento del diagnóstico de la lesión.
- GRUPO 2A: pacientes que cumplen los criterios al año del primer diagnóstico
- GRUPO 2B: pacientes que cumplen los criterios a los cinco años del primer diagnóstico.

2. Valoración de los datos clínicos

Se analizarán los datos epidemiológicos los grupos 1 y 2. Se establecerá un protocolo de estudio donde se recogerá la edad del paciente, sexo, consumo o no de tabaco, tipo de tabaco, cantidad de tabaco consumido, y tiempo de seguimiento en la Facultad de Odontología. Además se anotarán la cantidad de lesiones, su localización, el tipo, la presencia o ausencia de molestias o dolor en las lesiones, número de biopsias tomadas, resultado histológico. Se señalará también si existe o no evolución hacia carcinoma verrugoso o carcinoma oral de células escamosas (COCE). Por último se anotarán el tratamiento que se ha llevado a cabo y la presencia o no de recidiva de dichas lesiones tratadas.

En cuanto a las localizaciones se dividirán en: encía superior, encía inferior, paladar duro, paladar blando, mucosa yugal derecha e izquierda, dorso lingual, cara ventral de la lengua, borde lateral de la lengua, suelo de la boca y pilar amigdalino. El tipo de lesiones podrá ser leucoplasia homogénea simple, leucoplasia verrugosa, o eritroleucoplasia. La presencia de dolor se codificará como 1 y la ausencia como 2. La histología se dividirá en hiperqueratosis, displasia, carcinoma verrugoso o carcinoma

oral de células escamosas. Se anotará si existe evolución a carcinoma verrugoso o a COCE, el número de carcinomas desarrollados y su localización. Por último, se registrarán la existencia de recidivas o no, y el tipo: leucoplasia, carcinoma verrugoso o carcinoma de células escamosas.

PROTOCOLO DE ESTUDIO

- HISTORIA CLÍNICA

- Nombre:
- Número historia:
- Fecha nacimiento:
- Sexo: 1. VARÓN 2. MUJER
- Tabaco: 1. SÍ 2. NO 3. Exfumador
- Tipo: 1. Cigarros 2. Puros
- Cantidad de tabaco: 1. <10 cg/día 2. 10-20 cg/día 3. >20cg/día
- Tiempo de seguimiento:

- EXPLORACIÓN

- Número de lesiones:
- Localización :
 - Encía superior: 1. SÍ 2. NO
 - Encía inferior: 1. SÍ 2. NO
 - Paladar duro: 1. SÍ 2. NO
 - Paladar blando: 1. SÍ 2. NO
 - Mucosa yugal derecha: 1. SÍ 2. NO
 - Mucosa yugal izquierda: 1. SÍ 2. NO
 - Dorso lingual: 1. SÍ 2. NO
 - Cara ventral lengua: 1. SÍ 2. NO
 - Borde lateral de la lengua: 1. SÍ 2. NO
 - Suelo de la boca: 1. SÍ 2. NO
 - Pilar amigdalino: 1. SÍ 2. NO

RESULTADOS

1. Aplicación de los criterios

Se seleccionaron a todos aquellos pacientes que aparecían en la base de datos con el diagnóstico clínico de leucoplasia, obteniéndose un total de 146. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de los resultados anatomopatológicos de dichos pacientes, excluyéndose a 30 pacientes, ya que en sus historiales no contaban con ninguna biopsia.

De este modo, se aplicaron los criterios diagnósticos previamente mencionados en un total de 116 pacientes. Un total de 19 pacientes lograron una puntuación igual o mayor a 6, incluyendo siempre el criterio E, de modo que pasaron a formar parte del GRUPO 1. El resto de pacientes no alcanzaron dicha cifra, de modo que pasaron a formar parte del GRUPO 2.

En los pacientes del GRUPO 1, se volvieron a aplicar los criterios diagnósticos al año de la primera visita y a los cinco años. En cinco de los pacientes, el seguimiento fue menor de un año, de modo que no se pudieron aplicar los criterios nuevamente.

En seis pacientes no hubo aumento de la puntuación con la nueva aplicación de los criterios, mientras que en ocho dichas puntuaciones aumentaron entre 2 y 4 puntos.

La aplicación de los criterios a los 5 años del diagnóstico inicial no pudo ser realizada en todos los pacientes, ya que varios visitaron por primera vez el servicio de medicina oral posteriormente a 2007. Un total de ocho pacientes pudieron ser evaluados, aunque no existían datos de cuatro de ellos. De los otros cuatro, tres presentaron un aumento en la puntuación, debido a, entre otras cosas, la positividad el criterio d (duración de las lesiones mayor de 5 años). La otra paciente no presentó variación entre la puntuación en el momento inicial y en el momento a los cinco años.

Por último, en dos de las pacientes se pudo repetir la valoración de la puntuación a los 10 y a los 15 años, aumentando de forma gradual en ambos casos.

Todos aquellos pacientes que no lograron una puntuación de 6 en el momento del diagnóstico inicial pasaron a formar parte del GRUPO 2. Al igual que se realizó con los pacientes del GRUPO 1, se valoraron los criterios basándose en los datos obtenidos un año después del diagnóstico inicial.

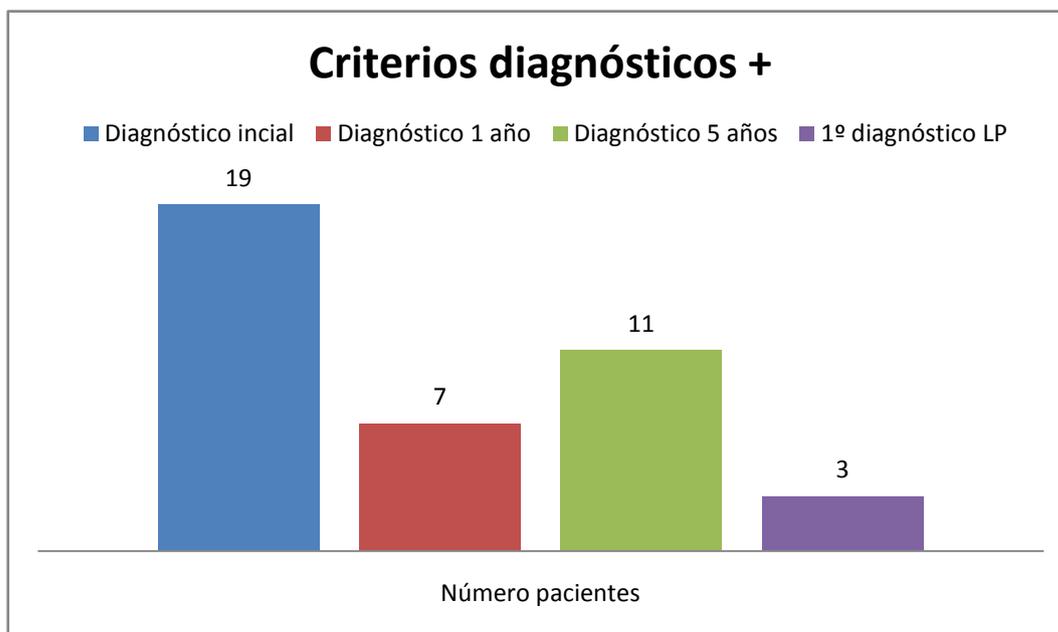
Del total de 97 pacientes, casi la mitad (47) no tuvieron seguimiento en la facultad. De los 50 pacientes restantes, 7 cumplieron la puntuación estipulada, de modo que pasaron a formar parte del GRUPO 2a. En la valoración a los 5 años, se halló que 11 pacientes cumplían los criterios, pasando a conformar el GRUPO 2b.

En el GRUPO 2a, sólo se pudieron evaluar, por cuestiones de tiempo, los criterios a los cinco años en tres de los pacientes. En uno de los casos no se pudieron volver a aplicar los criterios por falta de información, mientras que en los otros dos la puntuación aumentó.

El GRUPO 2b consta de 11 pacientes. Todos ellos mostraron un aumento de uno a siete puntos con respecto al análisis realizado cuatro años antes.

Además, se añadieron para el análisis de los criterios a cinco pacientes que, aunque comenzaron con un diagnóstico clínico de liquen plano, su lesión evolucionó a leucoplasia. En este caso, la primera evaluación de los criterios se llevó a cabo en el momento en el que se sospechó de lesión de leucoplasia. De estos cinco pacientes dos no cumplieron los criterios diagnósticos en ningún momento de la evolución. Otros dos pacientes cumplieron los criterios en el momento del diagnóstico de leucoplasia, mientras que el otro paciente los cumplió al año del primer diagnóstico de leucoplasia.

De este modo, se obtuvieron en total 40 pacientes que cumplieron los criterios en algún momento de su evolución: 19 de los pacientes los cumplieron en el momento inicial, 7 al año del primer diagnóstico, 11 a los cinco años, y 3 formaban parte del grupo de lesiones iniciales de liquen plano.



De los 21 pacientes que cumplían los criterios iniciales (19 del GRUPO 1 y dos del GRUPO liquen plano – leucoplasia), 19 mostraron resultados positivos para el criterio A (90,47%), es decir, lesiones en más de dos localizaciones. Además, cinco cumplieron el criterio B (23,8%), dos el C (9,52%), dos el D (9,52%), y todos el criterio E (100%). En cuanto a los criterios menores, siete mostraron lesiones con un tamaño total mayor de 3 cm (criterio a – 33,3%), 17 pacientes eran mujeres (criterio b – 80,95%) y 18 no presentaban hábito tabáquico (85,71%). Por último, tan solo tres pacientes presentaban criterio d positivo (14,28%).

En el caso de los pacientes que cumplían los criterios a año del diagnóstico inicial, se halló que todos ellos presentaban el criterio A positivo. Tan sólo uno presentó lesiones verrugosas (criterio B – 12,5%), mientras que en siete las lesiones habían ido

extendiéndose y/o engrosándose en el año de evolución (criterio C – 87,5%). Ningún paciente cumplió el criterio D, y todos el criterio E. En el caso de los criterios menores, ningún paciente tuvo positivos los criterio a o c, cuatro eran mujeres (criterio b – 50%), y uno presentaba evolución de las lesiones de más de cinco años (criterio d – 12,5%).

Por último, de los 11 pacientes que conforman el GRUPO 2b, diez cumplen el criterio A (90,9%), cuatro el criterio B (36,36%), cinco el criterio C (45,45%), cinco el criterio D (45,45%), y todos el criterio E (100%). En los criterios menores, dos cumplen el a (18,18%), cuatro el b (36,36%), tres el c (27,27%) y todos el criterio d (100%).

	Criterios	Resultado positivo primeras visitas	Resultado positivo última visita
Criterios Mayores (CM)	Criterio A	37	38
	Criterio B	11	14
	Criterio C	14	26
	Criterio D	7	10
	Criterio E	40	40
Criterios menores (cm)	Criterio a	9	15
	Criterio b	25	25
	Criterio c	21	22
	Criterio d	15	20

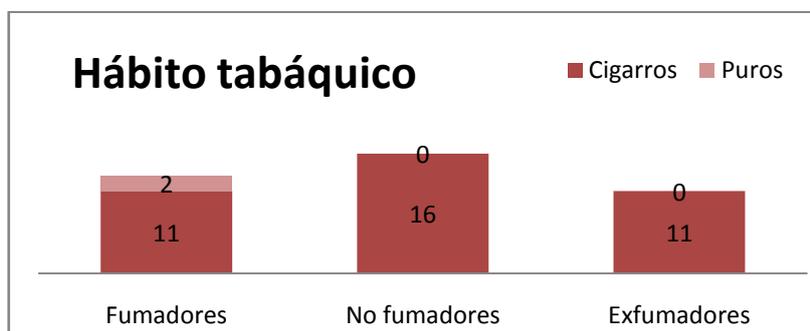
Si valoramos los criterios en la última visita de los pacientes al servicio de medicina oral, observamos que 38 de los 40 pacientes cumplen el criterio A. 14 el criterio B, 26 el criterio C, 10 el D, y el 100% continúan cumpliendo el criterio E. En cuanto a los

criterios menores, 15 cumplen el criterio a, 25 el criterio b, 22 el criterio c, y 20 el criterio d.

2. Descripción de la muestra

En cuanto a las características clínicas la distribución según el sexo muestra una desigualdad entre hombres y mujeres, hallándose 25 mujeres (62,5%) y 15 hombres (37,5%). La edad de estos pacientes varía entre 32 y 88 años, con una edad media de 62,3 años. Las mujeres presentan una edad media ligeramente inferior (61,8 años) respecto a los hombres (63,13 años).

En relación al hábito tabáquico, encontramos un total de 13 fumadores (32,5%), 16 no fumadores (40%) y 11 pacientes exfumadores (27,5%). En el caso de los pacientes fumadores, la gran mayoría consumían cigarrillos (11 pacientes), mientras que los otros dos consumían puros. En el caso de los pacientes fumadores de cigarrillos, uno consumía menos de 10 cigarrillos al día, el consumo de 7 variaba entre 10 y 20 cigarrillos, y 3 fumaban en total más de 20 cigarrillos diarios. El tiempo de seguimiento medio de estos pacientes fue de 44 meses.



En el estudio de la cavidad oral se halló una media de 4,2 lesiones por paciente. La localización más frecuente fue las mucosas yugales, tanto derecha (24) como izquierda (21), seguido de las encías, inferiores (21) y superiores (20). A continuación

encontramos el reborde alveolar inferior (16) y el superior (12), así como el paladar (12) y suelo de boca (11). Menos de 10 pacientes presentaron lesiones en cara ventral de la lengua (8), borde lateral de la lengua (7), dorso lingual (6), paladar blando (5). La localización menos frecuente fueron los pilares amigdalinos (2).

Localización	Frecuencia
Mucosa yugal derecha	24
Mucosa yugal izquierda	21
Encía inferior	21
Encía superior	20
Reborde alveolar inferior	16
Reborde alveolar superior	12
Paladar duro	12
Suelo de la boca	11
Cara ventral de la lengua	8
Bordde lateral de la lengua	7
Dorso lingual	6
Paladar blando	5
Pilar amigdalino	2

En cuanto al tipo de lesiones, todos los pacientes exceptuando uno mostraban lesiones de tipo leucoplasia homogénea (39 pacientes, 97,5%). Se hallaron además lesiones de tipo verrugoso en 16 pacientes (40%), y lesiones de eritroleucoplasia en 9 (22,5%). En cuanto al tamaño, 22 pacientes sufrían lesiones de modo que la suma de sus superficies era mayor de 3 centímetros cuadrados (55%) y en 18 casos (45%) esta superficie total no excedía dichos 3 centímetros. Tan sólo cinco de los pacientes refirieron molestias o dolor en las lesiones (12,5%).

Además de las lesiones de leucoplasia ya comentadas, ocho pacientes presentaban lesiones compatibles con liquen plano en otras localizaciones (20%).

Para la determinación del diagnóstico en estos pacientes se realizaron en todos ellos biopsias de diferentes localizaciones. El número de biopsias varió entre 1 y 6. En todos los casos se hallaron resultados de hiperqueratosis (100%), mientras que en 20 de los casos (50%) se hallaron también diferentes grados de displasia epitelial. Además, en tres de los pacientes se encontraron signos de carcinoma verrugoso y en otros tres signos de carcinoma oral de células epidermoides.

En cuanto al tratamiento de las lesiones, en 25 pacientes se realizó una resección quirúrgica completa de alguna de las lesiones. En otros 6 pacientes se realizó una resección con láser de CO₂, mientras que en once pacientes se prefirió seguir una posición más conservadora y vigilar las lesiones de manera observando su evolución. En el caso de los pacientes que fueron tratados, se observó que existía recurrencia de las lesiones en el 50 % de los casos.

DISCUSIÓN

La leucoplasia verrugosa proliferativa se considera una entidad diferente dentro de las leucoplasias orales, ya que presenta características clínicas y anatomopatológicas distintas de las leucoplasias clásicas, así como una evolución más agresiva. Tal y como describió Hansen en 1985, los pacientes presentan al inicio placas blancas hiperqueratóticas que persisten con el tiempo, aumentan de tamaño progresivamente hasta convertirse, en algunos casos, en lesiones de aspecto verrugoso y que acaban transformándose con frecuencia en carcinoma oral de células escamosas o carcinoma verrucoso. ⁽⁴⁾

La tasa de transformación maligna puede ser superior al 70%, llegando incluso a alcanzar al 100% de los casos. ^(5,10) Por ello, un diagnóstico precoz puede suponer una mejora significativa en el pronóstico de estos pacientes.

En las series publicadas, el diagnóstico de LVP se realiza según la definición de Hansen. ⁽⁴⁾ Dos autores, Ghazali y Gandolfo, trataron de desarrollar unos criterios para que poder establecer mejor el diagnóstico de esta patología. ^(7,13) Sin embargo, en ambos casos los criterios son prácticamente una transcripción de la definición de Hansen. Aunque esta primera definición es bastante completa, lleva casi tres décadas sin ser actualizada, de modo que en 2010, Cerero y colaboradores propusieron unos criterios basados tanto en la definición inicial como en la experiencia de series de casos publicadas posteriores. ⁽⁶⁾

Los criterios propuestos constan de 9 puntos, que buscan ayudar al clínico a establecer un diagnóstico de sospecha de LVP lo más temprano posible, para poder realizar de este modo un seguimiento más adecuado de estos pacientes.

El primer criterio se basa en la multifocalidad de las lesiones, ya descrita por Hansen. Consideran que se cumple este criterio cuando se encuentran lesiones en más de dos localizaciones diferentes, con predominio en encías, procesos alveolares o paladar. En este estudio, se halló que 38 de los 40 pacientes que cumplían los criterios, presentaban lesiones en más de dos localizaciones, con una media de 4,4 lesiones por paciente. Al analizar las zonas afectadas, se encontró que la mayor parte de las lesiones se encontraban en mucosas yugales, encías y reborde alveolar, así como en el paladar. Estos resultados son similares a los descritos por Hansen y Silverman, que también encontraron más lesiones en mucosas yugales, seguidas en el caso de Hansen por lesiones en el paladar blando, y por lesiones en la encía en el caso de Silverman. ^(4,5) Otros autores como Zakrewska, Bagan y Gandolfo encuentran mayor número de lesiones en encías y rebordes alveolares, aunque en los tres casos las siguientes localizaciones serían las mucosas yugales. ^(7,9,10) Por lo tanto, si se agrupan las lesiones de las distintas series, se observa que la localización más común es la mucosa yugal, aunque las series de casos más actuales muestran una tendencia cada vez mayor a que las lesiones de LVP asienten en mucosa queratinizada, tal como encía, reborde alveolar y paladar duro. ⁽⁶⁾

Los criterios B y C describen también características especiales de la LVP, como son la progresión hacia la multifocalidad, el aumento de tamaño y el desarrollo de áreas verrugosas. Estos criterios se refieren a la evolución de las lesiones, desde el diagnóstico inicial. Si observamos los resultados obtenidos en el estudio, comprobamos que en el primer diagnóstico, once de los pacientes presentaban lesiones de carácter verrugoso, mientras que esa cifra aumentaba hasta 14 al valorar la última revisión de los pacientes. Con respecto al criterio C el aumento es mucho mayor, pasando de 14 a 26 pacientes.

Además se muestra que un 25 % del total de los pacientes cumplen el criterio D, es decir presentan recidivas de las lesiones. Si excluimos los pacientes que no han sido tratados con cirugía convencional o láser, observamos que el porcentaje total de recidivas es del 50%. Estas cifras son menores que las presentadas por otros autores, que llegan a nombrar cifras de alrededor del 80%. ^(5,9)

El criterio E se basa en la histología de las lesiones, determinando que puede existir desde una hiperqueratosis del epitelio, hasta zonas de hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o incluso COCE, ya sea in situ o infiltrante. ⁽⁶⁾ Este criterio es indispensable para confirmar el diagnóstico de LVP y por lo tanto lo cumplen el 100% de los pacientes. Es un criterio muy amplio, que refleja desde el punto de vista histológico la evolución natural de la enfermedad. ⁽⁶⁾ En nuestro caso, tan sólo seis pacientes han desarrollado, hasta este momento, algún tipo de carcinoma (tres pacientes carcinoma verrugoso, tres pacientes COCE), siendo el tiempo medio de aparición próximo a cuatro años (3,77 años) desde la primera evaluación. La histología en este caso se basa en el diagrama histológico desarrollado por Hansen en el que muestra los 10 grados de severidad a través de los cuales evoluciona la enfermedad. ⁽⁴⁾

En relación al criterio menor a, hay que tener en cuenta que lo que realmente caracteriza a la LVP es su multifocalidad y no tanto el tamaño de las lesiones, por tanto que dicho tamaño sea mayor de tres centímetros se considera un criterio menor. En el caso de nuestro estudio, el 55% de los pacientes presentaban lesiones de tamaño superior a dicha cifra. Además, observamos que al inicio del estudio nueve pacientes cumplían el criterio, mientras que 15 lo cumplían en el momento de la última revisión, lo cual confirma lo expuesto por Hansen, en relación al aumento de tamaño de las lesiones con el paso del tiempo. ⁽⁴⁾

El segundo criterio menor se refiere al sexo del paciente. La mayoría de estudios muestran una mayor prevalencia de este tipo de patología en mujeres, llegando incluso a señalar una relación 4:1. ^(4,5,9) Otros autores señalan porcentajes más igualados, con porcentajes de 50-60% de mujeres, aunque siempre en series de casos más pequeñas. ^(10,11) Nuestro estudio muestra una distribución respecto al sexo en un punto medio entre los estudios nombrados, con un 62,5% de pacientes de sexo femenino.

También existen discrepancias entre los distintos autores en relación al hábito tabáquico. Aunque parece haberse llegado al consenso de que el tabaco no actúa como factor etiológico en esta patología, las cifras mostradas por los autores muestran grandes diferencias, lo que podría deberse a la decisión de incluir o no a los pacientes exfumadores en el grupo de pacientes con hábito. En nuestro caso, se clasificaron tres grupos, los no fumadores por un lado, los fumadores y exfumadores de menos de 10 años, y un tercer grupo con los exfumadores de más de 10 años. Esta distinción se basa en diversos estudios, como el desarrollado por Llewellyn y colaboradores, que señala que los pacientes exfumadores presentan un riesgo significativamente más bajo de padecer carcinoma oral de células escamosas en relación con pacientes fumadores. ⁽²⁸⁾ Además, Reibel y colaboradores señalan, en relación también con el cáncer oral, que una vez pasado diez años, los exfumadores tienen el mismo riesgo de padecerlo que aquellos que nunca fumaron. ⁽²⁹⁾ En este estudio, un total de 18 pacientes presentaban hábito tabáquico en el momento de la última revisión o en los 10 años previos, y por tanto no cumplían el criterio c. Este porcentaje (45%) se asemeja a los presentados por otros autores, como Haya y colaboradores (43%) o Gandolfo y colaboradores (37%). ^(7,24)

Por último, habría que tener en cuenta el tiempo de evolución de las lesiones. Aunque establecer el momento exacto de aparición de una lesión es complicado, todas las series de casos muestran periodos de evolución superiores a los cinco años.

De los cuarenta pacientes que cumplían los criterios en este estudio, se ha observado que en 24 (60%) la enfermedad evolucionó, pudiendo localizarse más lesiones en más localizaciones, más extensas y de mayor intensidad. De los 24 pacientes, 18 cumplieron los criterios bien en la primera visita o bien en la revisión anual, lo que nos indica que estos criterios pueden ser válidos para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad, para, de esta manera poder realizar un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes.

En el resto de pacientes no se pudo comprobar este tipo de evolución, permaneciendo las lesiones de forma similar al momento del diagnóstico. No podemos asegurar si con un mayor tiempo de evolución esta situación sería diferente

El hecho del que el 40% no evolucionen, en nuestra opinión, no resta utilidad a los criterios, ya que su aplicación es sencilla, fácil y no traumática, y permite en la mayoría de los casos tener una actitud más preventiva.

Nos ha llamado la atención la presencia de lesiones de liquen plano asociadas en este tipo de pacientes. Esto nos hace reflexionar sobre la posibilidad de no efectuar un diagnóstico diferencial correcto entre ambas entidades. Podría darse la circunstancia de que ambas entidades coexistieran. Previamente ya ha sido documentada la aparición simultánea de ambas lesiones en un mismo paciente.⁽³⁰⁾ En algunas ocasiones, una forma del liquen plano poco frecuente, como es el liquen plano en placa, es difícil de diferenciar de la leucoplasia, y sobre todo, al ser multifocal puede llevar a la confusión con la LVP.⁽³¹⁾

Como se puede observar, los criterios más comunes en las primeras visitas son el A, el E como criterios mayores, y el b y el c como menores. De este modo, se considera que deberá llevarse a cabo una sospecha de lesiones de LVP en pacientes de sexo femenino, no fumadoras, con lesiones en múltiples localizaciones y diagnóstico histopatológico compatible con leucoplasia. Así mismo, habrá que valorar la presencia de lesiones de carácter verrugoso, que engrosen y se extiendan a lo largo del tiempo y que presenten una evolución larga.

Actualmente no es posible valorar la sensibilidad y especificidad de estos criterios, ya que no existe una prueba de referencia, un “gold standard”, para diagnosticar esta enfermedad. Esta es una patología que se manifiesta en la mayoría de los casos tras una larga evolución de una lesión inicial de leucoplasia. De este modo, la aplicación de estos criterios permite, de una manera inocua y sencilla, prever la posibilidad de existencia de esta patología, y de esta forma, llevar a cabo un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- Los criterios diagnósticos desarrollados por Cerero y colaboradores permiten realizar un diagnóstico precoz, de modo que un 60% de los pacientes que los cumplen desarrollan la enfermedad.
- Por ello, la aplicación de dichos criterios a todos los pacientes con leucoplasia posibilitaría el despistaje de los casos susceptibles de sufrir evolución a LVP de una forma sencilla, fácil y no agresiva.
- La LVP es una entidad más frecuente en mujeres, no fumadoras, con una edad media superior a 60 años. Es de carácter multifocal, localizándose preferentemente en mucosas yugales y encías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scully C, Bagan JV, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dentistry* 2008;21(4):199-209.
2. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45:309-316.
3. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009;45:317-323.
4. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:285-298.
5. Silverman S Jr, Grosky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:154-157.
6. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martinez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:276-282.
7. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80:274-281.
8. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral oncol* 1999;35:354-359.
9. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J y cols. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003;32:379-382.

10. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:396-401.
11. Fetting A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:723-730.
12. Bagan JV, Jimenez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Murillo-Cortés J, Sanchís-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;47:732-735.
13. Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med* 2003;32:383-392.
14. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2004;40:158-163.
15. Roed-Petersen B, Gupta PC, Pindborg JJ. Association between oral leukoplakias and sex, age and tobacco habits. *Bull WHO* 1972;43:13-19.
16. Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24:193-197.
17. Eversole LR. Papillary lesions on the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc* 2000;28:922-927.
18. Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in

- proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:471-477.
19. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004;40:835-840.
 20. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavaldá C, Poveda R, Scully C et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:46-49.
 21. Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavaldá C et al. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: a preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E110-113.
 22. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology* 2002;38:391-393.
 23. Dwivedi PP, Mallya S, Dongari-Bagtzoglou A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans* – promoted oral epithelial dysplasia. *Med Mycol* 2009;47:157-167.
 24. Haya Fernández MC, Bagán Sebastian JV, Lloria de Miguel E, Jiménez Soriano Y, Perez Vallés A. Leucoplasia verrucosa proliferativa. Presentación de siete casos clínicos. *Rev Eur Odon Estomatol* 1998;10:363-370.
 25. Spolidoiro LC, Martins VRG, Nogueira RD, Spolidoiro DMP. The frequency of *Candida* sp. in biopsies of oral mucosal lesions. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:89-93.

26. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL): open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:318-322.
27. Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jimenez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* 2004;40:440-443.
28. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004;33:525-532.
29. Reibel J. Tobacco and oral diseases. *Med Princ Pract* 2003;12(suppl 1):22-32.
30. Murillo J. Leucoplasia verrugosa proliferativa: estudio en 32 casos. [tesis doctoral]. Universidad de Valencia (España) 2009.
31. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68:494-499.