

Precáncer oral

F. Acebal / R. Arévalo / J. Sánchez / M. Molina

El principal motivo para elegir las lesiones premalignas de la cavidad oral como el tema de esta sesión clínica es bien sencillo, de igual forma que es conocido por el personal sanitario y no sanitario que la hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo..., son factores de riesgo para la enfermedad coronaria, se deben de conocer cuáles son las lesiones y condiciones de riesgo para el cáncer oral. Lo mismo que, por ejemplo, hay una clara concienciación y campañas para la promoción de la salud y prevención primaria mediante el abandono de los hábitos nocivos e información acerca de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria, debemos utilizar la misma estrategia con respecto a promoción y prevención del cáncer oral, considerando al personal sanitario como primer eslabón de la cadena de medidas de promoción y prevención de la salud, tanto primaria como secundaria. Hemos de insistir en que, tras los buenos resultados conseguidos con las campañas de prevención del cáncer de mama y los avances en el conocimiento de los factores de riesgo para la enfermedad coronaria, sería conveniente una mayor difusión de la existencia de factores de riesgo y conseguir la mayor detección posible de lesiones incipientes premalignas del cáncer oral. Por suerte, la exploración de la cavidad oral

está al alcance de todo el mundo, de una manera tan fácil como mirarnos la lengua o el carrillo en el espejo, siendo muy fácil la detección de cualquier anomalía. Independientemente de la autoexploración es muy importante la visita periódica al dentista, el cual, además de cuidar por la salud de los dientes, también realizará una exploración de la cavidad oral detectando posibles lesiones que no fuésemos capaces de ver en nuestra exploración o que al no dar clínica y no molestar no son consideradas de importancia. Hay que reconocer que es bastante más fácil, que se requiere menos pericia para verse una mancha blanca en la lengua que para palpase un nódulo en una mama.

Disminuir la morbi-mortalidad por el cáncer oral en parte pasa por un mejor conocimiento de las lesiones precancerosas. Aunque no todos los cánceres están precedidos por lesiones premalignas, la aparición de éstas permite tomar medidas preventivas. ¿Cómo conseguimos limitar el tratamiento del cáncer oral a este tipo de actuaciones? En primer lugar, conociendo nosotros mismos, los profesionales sanitarios, la importancia del cáncer oral y las lesiones premalignas, y en segundo lugar transmitiendo este conocimiento a la población mediante campañas de salud o simplemente con nuestra actividad diaria, pero insisto, el primer escalón somos nosotros.

Palabras clave: Precáncer oral.

Fecha de recepción: Octubre 2003.

Seminario Médico

Año 2003. Volumen 55, N.º 3. Págs. 31-40



Leucoplasia proliferativa verrugosa.



Leucoplasia homogénea.

Cuando hablamos de cáncer oral nos vamos a referir principalmente al carcinoma epidermoide de cavidad oral, pues de todas las neoplasias malignas que asientan en la cavidad oral más del 90% corresponde a esta entidad. El resto corresponde a otro tipo de lesiones malignas como sarcomas, melanomas, linfomas, carcinomas de glándulas salivales (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico, adenocarcinoma, carcinoma anaplásico) y metástasis a distancia de otras localizaciones.

Si analizamos algunos aspectos de la epidemiología del cáncer oral vemos la importancia de esta entidad. Existen importantes variantes geográficas. En los países del sudeste asiático la incidencia del cáncer oral supone del 30 al 40% del total de las neoplasias malignas, mientras que en los países occidentales (Norteamérica y Europa) al-

canza unas cifras del 2-4% de todos los tumores malignos. En concreto, en España supone alrededor del 4% de todos los tumores malignos. La prevalencia del cáncer oral aumenta con la edad, con lo que en los países occidentales más del 95% de los casos afecta a personas mayores de 40 años. En la población general hay un caso al año por cada 25.000-33.000 habitantes, mientras que en la población de mayores de 75 años aumenta a 1 caso al año por cada 1.000 habitantes. Con respecto al sexo, existe un claro predominio por los varones, si bien es cierto que esta distribución por sexos ha cambiado, ya que hace 20-30 años la proporción era de 3:1 o 4:1 (hombre: mujer), mientras que actualmente al producirse un incremento en las mujeres debido fundamentalmente al mayor consumo de hábitos tóxicos directamente relacionados con la aparición del cán-

32



Falsa leucoplasia. Fenómenos de descamación.



Leucoplasia verrugosa.

cer oral como el alcohol y el tabaco, de tal forma que la proporción ha disminuido hasta 2:1 con tendencia a igualarse.

Lesiones precancerosas

La OMS define la lesión precancerosa como: Tejido de *morfología alterada*, más *propenso a cancerizarse* que el tejido equivalente de apariencia normal.

Hacemos énfasis en esta definición en dos puntos:

1) Que tiene una morfología alterada, es decir, tiene un aspecto distinto al resto del tejido lo cual nos va a permitir diferenciarlo y detectar la presencia de estas lesiones.

2) Más propenso a cancerizarse que su equivalente de apariencia normal.

Si a estos dos puntos le sumamos que la cavidad oral tiene un fácil acceso para la ins-

pección simple deberíamos sacar la conclusión de que es una entidad que se presta a la detección y tratamiento precoz de las lesiones precancerosas y del tumor maligno ya establecido.

Podemos decir que las lesiones precancerosas básicas son la leucoplasia, la eritroplasia y la mezcla de ambas, la leucoeritroplasia, que no es más que es una lesión blanca que presenta zonas de eritroplasia. Aunque éstas sean las lesiones precancerosas básicas y en ellas nos vamos a centrar no conviene olvidar que existen otras entidades que se han relacionado también con el cáncer oral así podemos citar el líquen plano, la fibrosis submucosa, la disfagia sideropénica y el lupus eritematoso discoide. A estas últimas entidades se las considera como estados precancerosos y son definidos por la O.M.S. (1972) como: Estado precanceroso es un estado generalizado que se asocia con un riesgo mayor de cáncer.

Leucoplasia

La OMS define a la leucoplasia como: «Placa blanca a nivel de la mucosa oral, que no puede eliminarse por el rascado y que no se puede clasificar clínicamente o microscópicamente como otra entidad nosológica». La importancia de esta entidad radica en que se considera como lesión premaligna. Esta afirmación se basa en que se ha visto que un gran número de carcinomas se encuentran asociados a cambios leucoplásicos y a



Carcinoma Epidermoide en continuidad con área leucoplasica en borde lateral de lengua.



Leucoplasia erosiva.



Leucoeritroplasia.

que en estudios prospectivos se ha demostrado la significación estadística en la malignización de la leucoplasia con respecto al tejido normal. Aproximadamente el 5% de las leucoplasias evolucionan hacia un carcinoma epidermoide.

Epidemiología

No se dispone de datos reales sobre la prevalencia de las leucoplasias en la población general, se citan cifras que oscilan entre el 0.2% y el 11.7%. La incidencia anual es de aproximadamente 14 casos por cada 100.000 habitantes

Con respecto a la edad y al sexo se ha visto que se presenta principalmente entre los 40 y 70 años de edad y con un claro predominio entre los varones 95:5. La edad media de presentación es 10 años mayor para las mujeres que para los varones.

Clínica

Lo más frecuente es que estas lesiones sean asintomáticas. Esta es la principal causa de que cuando son vistas ya llevan un largo tiempo de evolución. Es una ventaja el que tengan un largo tiempo de evolución, dado que desde que aparecen hasta que pudieran malignizar pasa mucho tiempo, de sobra para que sean diagnosticadas y tratadas. Como dato curioso, se ha visto que solamente el 25% de los pacientes consultan dentro del primer año de que se descubra la lesión. En general, como no les molesta no acuden a consultar por ella, y en muchas ocasiones ya consultan en estadios en los cuales ya ha malignizado.

Entre la clínica que se puede recoger referida por los pacientes esta la sensación de rugosidad, tirantez, escozor... No existe una determinada clínica asociada a la leucoplasia ni a los cambios de malignización que puedan ocurrir en ésta.

En general, la manifestación clínica principal es la aparición de una mancha blanca, la cual se localiza en orden de frecuencia descendente en mucosa yugal (dentro de ésta en

un 50% en la zona retrocomisural), labio y en tercer lugar y todas ellas con muy similar frecuencia: lengua, suelo de boca...

En cuanto a las presentaciones clínicas son varios los intentos de clasificación, como por ejemplo los descritos esquemáticamente en la tabla que se expone a continuación.

GRINSPAN (1977): -Maculares -En placas -Verrugosas	BÁNÓCZY (1977): -Simple -Verrugosa -Erosiva
LYNCH (1986): -Homogéneas -Nodulares -Verrugosas	O.M.S.: -Homogéneas -Nodulares

GRINSPAN las divide en:

-Maculares: mancha blanca bien delimitada y no sobrelevada.

-En placas: existe ya cierto grado de engrosamiento y es algo sobrelevada.

-Verrugosa: lesión algo excrecente con aspecto de coliflor.

BÁNÓCZY añade una forma erosiva a la clasificación. Estas formas erosivas o nodulares que se recogen en esta y en otras clasificaciones se refieren a zonas eritroplásicas en el seno de la mancha blanca. Se hace énfasis en este subtipo, pues es el que con mayor frecuencia maligniza.

Para LYNCH, las leucoplasias homogéneas corresponden a manchas bien definidas, las homogéneas a zonas blancas con áreas atróficas o eritroplásicas en su seno y las verrugosas que corresponden a zonas blancas de aspecto exofítico.

La OMS las divide simplemente en homogéneas que corresponden a las placas blancas uniformes no sobrelevadas y en nodulares que son aquellas formas en las que se combinan zonas blancas con áreas erosivas, atróficas o de eritroplasia.

Etiopatología

Se ha visto que el tabaco se asocia con la aparición de manchas blancas en la mucosa

oral con una alta frecuencia, hasta tal punto que ya en 1851 PAGET relacionó la presencia de éstas con el hábito del tabaco, denominándolas parche del fumador. La prevalencia de las leucoplasias asociadas al tabaco es entre 400 y 600 veces mayor que las idiopáticas, etiopatogénicamente debido a su efecto irritante. Desde el punto de vista físico por el calor al que se somete la mucosa al aspirar el humo y, por otro lado, desde el punto de vista químico, por las sustancias químicas que afectan a la mucosa por el paso del humo del cigarrillo. En estudios realizados por PINDBORG se vio que el 60% de las leucoplasias desaparecen al abandonar el hábito de fumar durante un año, pero queda un 40% que no es así. Por otro lado, se ha visto que, paradójicamente, las leucoplasias que se presentan en pacientes no fumadores tienen un mayor riesgo de malignización; así, autores como EINHORN consideran este riesgo unas 8 veces mayor (para ROED-PETERSEN el riesgo es 5 veces mayor). Se ha visto que el alcohol y sobre todo cuando se asocian tabaco y alcohol se potencia la posibilidad de desarrollar una leucoplasia. Con respecto a la candidiasis se ha conocido la mayor frecuencia de asociación de candidiasis y leucoplasia, concretamente la leucoplasia homogénea en un 2,6% y la leucoplasia nodular en un 61,4%. Algunos autores han llegado a relacionar la presencia de candidas en la lesión con un mayor riesgo de malignización (SILVERMAN, S. Jr., 1984) para ésta, pero en ningún momento se han logrado establecer vínculos de causa efecto de candidiasis-leucoplasia ni candidiasis-malignización de la lesión. Lo único que está bien establecido es que la presencia de candida complica la observación y manejo de la leucoplasia. Dentro de otros factores, encontramos los mecánicos, en general el efecto de estos es de irritación mecánica y tras ser eliminado el elemento causante desaparece la leucoplasia. Algunos autores le dan importancia a esta causa etiológica tanto como al tabaco, mientras que para otros no son consideradas ni siquiera leucoplasias si no leucoqueratosis irritativas.

Entidades a destacar

Dentro de este gran capítulo vamos a destacar las siguientes entidades debido a su importancia en relación con la posibilidad de malignización: leucoplasia proliferativa verrugosa y la eritroplasia-leucoeritroplasia. La eritroplasia la define la OMS como una placa aterciopelada de color rojo brillante que no se puede caracterizar clínicamente o microscópicamente como otra entidad nosológica. Hay que poner especial cuidado en la valoración de las lesiones eritroplásicas puras pues éstas pueden ser ya la manifestación de una displasia o un carcinoma in situ. En pacientes con lesiones leucoeritroplásicas el riesgo de malignización es de 4-7 veces superior al de las leucoplasias homogéneas. En base a esas afirmaciones es muy importante entender por qué en las biopsias que se tomen hay que incluir zonas de eritroplasia.

Descrita por HANSEN en 1985. La denomina así por su aspecto: placa blanca, exofítica y fisurada. Este tipo de leucoplasia se considera de alto riesgo de malignización. Histológicamente varía desde hiperqueratosis benigna pasando por los diversos grados de leucoplasia hasta llegar al carcinoma epidermoide. Clínicamente se caracteriza por la aparición de una o varias placas blancas exofíticas, fisuradas. Este tipo de lesión es más frecuente en las mujeres y solamente uno de cada tres pacientes que la padecen son fumadores. Esta lesión presenta un alto riesgo de malignización.

Diagnóstico y manejo

Por norma general estas lesiones son asintomáticas, por lo que en su gran mayoría se diagnostican como hallazgo casual, o son fruto de una exploración rutinaria (autoexploración, exploración por profesional sanitario...). En un principio se deben de eliminar aquellos factores que consideramos irritantes (tabaco, alcohol, trauma mecánico crónico...). Una vez retirado el factor/es irritantes la lesión puede desaparecer pero no por ello debemos dejar de

revisarla debido a que puede reaparecer e incluso malignizar. En todos los casos se debe de hacer un estudio histológico mediante una biopsia incisional. Es de particular interés resaltar que en el caso de que en el seno de la leucoplasia existan zonas de eritroplasia, se debe de tomar la biopsia obligatoriamente incluyendo parte de estas, dado que como hemos señalado con anterioridad una lesión eritroplásica puede ser ya la manifestación de un carcinoma in situ.

Tratamiento

El tratamiento de esta entidad es difícil. Desde el punto de vista quirúrgico, la escisión de la/s lesión/es es dificultoso en ocasiones por su multicentricidad y en otras por la gran extensión de estas. Independientemente de poder realizar la escisión de la lesión siempre existe el riesgo de la recurrencia, por lo que no se debe de detener aquí nuestra actuación, si no que hay que prolongarla mediante revisiones periódicas a medio y largo plazo.

La electrocoagulación y la criocirugía no las podemos considerar como una verdadera alternativa del tratamiento quirúrgico dado que la eliminación de la lesión que de esta forma se realiza no es uniforme y no tenemos una verdadera garantía de su eliminación.

Parece que, como alternativa más razonable a las dos anteriormente planteadas, destaca la vaporización con láser. Este tipo de terapia nos permite la eliminación (vaporización controlada en extensión y profundidad) de grandes lesiones.

Con respecto al tratamiento médico hay que mencionar a la quimioprevención. Se ha llamado así a la utilización de Vitamina A y derivados para el tratamiento de las leucoplasias. La utilización de la vitamina A viene de la evidencia en experimentación animal de que un déficit de vitamina A da lugar a la aparición de lesiones hiperqueratósicas. Se ha visto que la vitamina ha

sido útil en algunos casos de leucoplasias hiperqueratósicas, desapareciendo éstas con la administración pero reapareciendo tras cesar el tratamiento, incluso en la literatura se describen casos de malignización tras abandonar el tratamiento. Otro gran problema es que no las podemos usar indefinidamente y a altas dosis por la hepatotoxicidad secundaria que conlleva su uso prolongado. Para solventar la hepatotoxicidad se ha probado con el 13-cis retinoico. Este es un análogo de la vitamina A pero que también esta limitado por su hepatotoxicidad. La utilización de betacarotenos como precursores de la vitamina A se ha visto inútil para el tratamiento. También se ha probado la asociación de betacarotenos, vitamina A, vitamina E y ácido ascórbico pero en general la quimioprevención no es un tratamiento universalmente seguido y aceptado.

Principales aspectos a tener en cuenta

- Siempre existe riesgo de malignización.
- Mayor riesgo de malignización en leucoeritroplacias.
- Siempre diagnóstico histológico (zonas rojas).
- Seguimiento:
 - Malignización impredecible.
 - Desaparecer y posteriormente reaparecer y malignizar.

Signos de alarma ante una leucoplasia

- Existencia de componente crítematoso.
- Existencia de Displasia en la biopsia realizada.
- Apariencia clínica de leucoplasia proliferativa verrugosa.
- Asociación a candidiasis.
- Paciente no fumador.
- Aparición de dolor o irritación. ◀

F. Aeebal Blanco, R. Arévalo Arévalo,
J. Sánchez Sánchez, M. Molina Martínez,
Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.

Referencias bibliográficas

1. GRUNDMANN, E.: «Classification and clinical consequences of precancerous lesions in the digestive and respiratory tracts». *Acta Pathol. Jpn.*, 1983; 3:195-217.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTRE FOR ORAL PRECANCEROUS LESIONS: «Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer». *Oral Surg.*, 1978; 46:518-39.
3. AXÉLL, T.; PINDBORG, J.J.; SMITH C.J.; VAN DER WAAL I AND AN INTERNATIONAL COLLABORATIVE GROUP ON ORAL WHITE LESIONS: «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». *J. Oral Pathol Med.*, 1996; 25:49-54.
4. BOUQUOT, J.E.; WEILAND, L.; BALLARD, D.; KURLAND, L.: «Leukoplakia of the mouth and pharynx in Rochester, Minn., 1935-1984: incidence, clinical features, and follow-up of 463 patients from a relatively unbiased patient pool». *J. Oral Pathol.*, 1988; 17:436-41.
5. PINDBORG, J.J.: *Cáncer y precáncer bucal*. 1.ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 1981.
6. LIND, P.O.: «Malignant transformation in oral leukoplakia». *Scand J. Dent. Res.*, 1987; 95: 449-55.
7. KNAPP, M.J.: «Oral disease in 181,338 consecutive oral examinations». *JADA*, 1971; 83: 1288-93.
8. BANÓCZY, J.; RIGO, O.: «Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1991; 19:265-7.
9. SILVERMANN, S.; BHARGAVA, K.; MANI, N.; SMITH, L.W.; MALAWALLA, A.M.: «Malignant transformations and natural history of oral leukoplakia in 55518 Industrial workers of Gujarat, India». *Cancer*, 1976; 38:1790-5.
10. SALONEN, L.; AXÉLL, T.; HELLDEN, L.: «Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in adult Swedish population». *J. Oral Pathol. Med.*, 1990; 19:170-6.
11. IKEDA, N.; ISHII, T.; IIDA, S.; KAWAI, T.: «Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1991; 19:160-3.
12. BERMEJO FENOLL, A.; LÓPEZ JORNET, P.: «Condición precancerosa y lesión precancerosa». En: BERMEJO FENOLL, A., editor: *Medicina bucal. Enfermedades mucocutáneas y de las glándulas salivales*. Vol. I. Madrid: Síntesis, 1998; págs. 248-58.
13. CORBET, E.F.; HOLMGREN, C.J.; PHILIPSEN, H.P.: «Oral mucosal lesions in 65-74 year-old Hong Kong Chinese». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1994; 22:392-5.
14. IKEDA, N.; HANDA, Y.; KHIM, S.P., et al.: «Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1995; 23:49-54.
15. AXÉLL, T.; ZAIN, R.B.; SIWAMOCSTHAM, P.; TANTINIRAN, D.; THAMPITIT, J.: «Prevalence of oral soft tissue lesions in out-patients at two Malaysian and Thai dental schools». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1990; 18:95-9.
16. HOGEWIND, W.F.C.; VAN DER WAAL, I.: «Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1988; 16: 302-5.
17. AXÉLL, T.: «Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1987; 15:46-51.
18. BOUQUOT, J.E.; GORLIN, R.J.: «Leukoplakia, lichen planus and other leukokeratosis in 23,616 white Americans over the age of 35 years». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1986; 61:373-81.
19. ALBRECHT, M.; BANÓCZY, J.; DINYA, E.; TAMÁS, Gy Jr.: «Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus». *J. Oral Pathol. Med.*, 1992; 21:364-6.
20. VELASCO ORTEGA, E.; VIGO MARTÍNEZ, M.; VALENCIA ALEJANDRE, S.; MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ, A.; BULLÓN FERNÁNDEZ, P.: «La leucoplasia oral en pacientes psiquiátricos: valoración clínica de un grupo de riesgo». *Arch. Odontostomatol.*, 1997; 13:647-60.
21. KING, G.N.; HEALY, C.M.; CLOVER, M.M.; KWAN, J.T.C.; WILLIAMS, D.M.; THORNHILL, M.H.: «Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1994; 78:718-26.
22. TINOCO, P.; SALAZAR, N.: «Análisis histopatológico y epidemiológico de 343 casos de leucoplasia bucal (Venezuela)». *Acta Odontológica Venezolana*, 1986; 2-3:137-62.
23. AXÉLL, T.; HOLMSTRUP, P.; KRAMER, I.R.H.; PINDBORG, J.J.; SHEAR, M.: «International seminar on oral leukoplakia associated lesions related to tobacco habits». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1984; 12:145-54.



24. CREATH, CJ.; CUTTER, G.; BRADLEY, DH.; WRIGHT, JT.: «Oral leukoplakia and adolescent smokeless tobacco use». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1991; 72:35-41.

25. ROSABAL LÓPEZ, T.; RODRÍGUEZ PÉREZ, I.; BERNAL BALÁEZ, A.; SANTANA GARAY, J.: «Epidemiología de la leucoplasia bucal en trabajadores de la industria tabacalera». *Rev. Cub. Est.*, 1985; 22:14-21.

26. BAGÁN SEBASTIÁN, JV.: «Lesiones y estados precancerosos». Ed: BAGÁN SEBASTIÁN, JV.; CEBALLOS SALOBREÑA, A.; BERMEJO FENOLL, A.; AGUIRRE URÍZAR, JM.; PEÑARROCHA DIAGO, M., editores: *Medicina oral*. Barcelona: Masson, 1995: págs. 166-76.

27. ROED-PETERSEN, B.; GUPTA, PC.; PINDBORG, JJ., et al.: «Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits». *Bull WHO*, 1972; 47:139.

28. GUPTA, PC.; MEHTA, FS.; DAFTARY, DK., et al.: «Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10 year follow-up study of Indian villagers». *Community Dent Oral Epidemiol.*, 1980; 8:287-333.

29. BORELLO, E.: «Las lesiones blancas de la mucosa bucal». *Rosario: La Médica*, 1971: págs. 31-62.

30. GUPTA, PC.: «Epidemiologic study of the association between alcohol habits and oral leukoplakia». *Community Dent Oral Epidemiol*, 1984; 12:47-50.

31. PINDBORG, JJ.; ROED PETERSEN, B.; RENSTRUP, G.: «Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias». *J. Oral Pathol.*, 1972; 1:22-9.

32. PINDBORG, JJ.; MEHTA, FS.; GUPTA, PC.; DAFTARY, DK.; SMITH, CJ.: «Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: a study of palatal lesions among 10.169 villagers». *Br. J. Cancer*, 1971; 25:10-20.

33. JEPSEN, A.; WINTHER, JE.: «Mycotic infection in oral leukoplakia». *Acta Odontol, Scand.*, 1965; 23:239-56.

34. BAGÁN, JV.; VERA, F.; MILLÁN, MA.; PENARROCHA, M.; SILVESTRE, F.J.; SANCHIS, JM.: «Leucoplasia oral: estudio clínico-patológico de 110 casos». *Arch. Odontostomatol.*, 1993; 9:127-38.

35. KRÖCH, P.; HOLMSTRUP R.; THORN, JJ.; VEDTOFTE, P.; PINDBORG, JJ.: «Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1987; 63: 48-54.

36. NEVILLE, BD.; DAMM, DD.; ALLEN, CM.; BOUQUOT, JE., editors: *Oral & maxillofacial pathology*. Philadelphia: W.B Saunders, 1995: págs. 280-8.

37. PALEFSKI, 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; 24:193-7.

38. FORNATORA, M.; JONES, AC.; KERPEL, S.; FREDMAN, P.: «Human papillomavirus associated oral epithelial dysplasia (koilocytic dysplasia). An entity of unknown biologic potential». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.*, 1996; 82:47-56.

39. RAMANATHAN, K.: «Oral precancerous conditions in peninsular Malaysia». *Med. J. Malaysia*, 1979; 3:216-21.

40. DAMM, DD.; CURRAN, A.; WHITE, DK.; DRUMMOND, JE.: «Leukoplakia of the maxillary vestibule- an association with Viadent?». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod.*, 1999; 87:61-6.

41. WALDROM, CA.; SHAFER, WG.: «Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakia». *Cancer*, 1975; 36:1386-92.

42. BAGÁN, JV.; PEYDRÓ, A.; VERA-SEMPERE, F.: «Leucoplasia bucal. Estudio clínico de 33 pacientes». *Rev. Esp. Estomatol.*, 1985; 33:195-204.

43. REGEZI, JA.; SCIUBA, JJ., editores: *Patología bucal. Correlaciones clinicopatológicas*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000; 95-9.

44. GARCÍA-POLA VALLEJO, MJ.; LÓPEZ-ARRANZ, JS.: «Criterios clínicos para calcular el riesgo de malignización de la lesión leucoplásica». *Av. Odontostomatol.*, 1991; 7:89-102.

45. MARTÍNEZ, JM.; NARANJO, R.; CUTIÉRREZ, MT.: «Leucoplasia oral. A propósito de 184 casos». *Arch. Odontostomatol.*, 1989; 4:490-7.

46. HOGEWIND, W.; VAN DER KWAST; VAN DER WAAL, I.: «Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients». *J. Cranio-Max Fac Surg.*, 1989; 17:128-33.

47. GRINSPAN, D.: *Semiología topográfica. Enfermedades de la boca*. Vol. I. Argentina: Editorial Mundi SAIC y F., 1977: pág. 392.

48. HANSEN, LS.; OLSON, JA.; SILVERMAN, S. Jr.: «Proliferative verrucous leukoplakia». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1985; 60:285-98.

49. 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.

50. AGUADO, A.; BALBUENA, M.; SEOANE, JM.; VÁZQUEZ, J.; ASENJO, JM.: «Leucoplasia verrucosa proliferativa». *Rev. Esp. Cirug. Oral Maxilofac.*, 1995; 17:109-12.

51. SILVERMAN, S.; GORSKY, M.: «Proliferative verrucous leukoplakia. A followup study of 54 cases». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol. Endod.*, 1997; 84:154-7.

52. BASCONES MARTÍNEZ, A.; CERERO LAPIEDRA, R.; ESPARZA GÓMEZ, OC.: «Lesiones precancerosas de la mucosa bucal: leucoplasia, líquen plano y úlcera traumática». En: BASCONES, A., editor: *Tratado de odontología*. Vol. III. Madrid: Smithkline Beechmomm, 1998; págs. 3.073-89.
53. SEOANE, J.; BASCONES, A.; ORTEZ, S.; ASENJO, JA.: «Leucoplasia bucal: estudio histopatológico de 55 casos». *Medicina Oral*, 1996; 2:70-8.
54. LUMERMAN, H.; FREEDMAN, P.; KERPEL, S.: «Oral epithelial dysplasia and development of invasive squamous cell carcinoma». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol. Endod.*, 1995; 79:321-9.
55. BÁNÓCZY, J.; CSIBA, A.: «Ocurrerente of epithelial dysplasia in oral leukoplakia». *Oral Surg.*, 1976; 42:766-74.
56. COLELLA, G.; SANTORO, V.; DE LUCA, F.; PERASOLE, G.; ROSIELLO, R.: «Rilievi clinici ed istopatologici su 110 casi di leucoplachia del cavo orate». *Minerva Stomatol.*, 1991; 40:357-63.
57. IRIARTE ORTABA, JI.; CAUBET BIAYNA, J.; REYCHLER, H.: «Leucoplasia bucal». *Med. Clin. (Barc.)* 1996; 106:387-95.
58. BRIGHTMAN, VJ.: «Lesiones rojas y blancas de la mucosa bucal». En: LYNCH, MA.; BRIGHTMAN, VJ.; GREENBERG, MS., editores: *Medicina bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996; págs. 51-120.
59. LAMEY, PJ.; LEWIS, MA.; MACDONALD, DG.: «Treatment of candidal leukoplakia with fluconazole». *Br. Dental J.*, 1989; 166:296-8.
60. WONG, F.; EPSTEIN, J.; MILNER, A.: «Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin. A pilot study». *Cancer*, 1989; 64:361-5.
61. HAMMERSLEY, N.; FERGUSON, MM.; RENNIE, JS.: «Topical bleomycin in the treatment of oral leukoplakia: a pilot study». *Br. J. Oral Maxillofac Surg.*, 1985; 23:251-8.
62. MALMSTROM, M.; HIETANEN, J.; SANE, J.; SYSMULAINEN, M.: «Topical treatment of oral leukoplakia with bleomycin». *Br. J. Oral Maxillofac Surg.*, 1998; 26:491-8.
63. EPSTEIN, JB.; GORSKY, M.; WONG, FL.; MILLNER, A.: «Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia». *Cancer*, 1998; 83: 629-34.
64. SILVERMAN, S., JR.; RENSTRUP, G.; PINDBORG, JJ.: «Studies in oral leukoplakias. III. Effects of vitamin A comparing clinical, histopathologic, cytologic, and hamatologic responses». *Acta Odont. Scand.*, 1963; 21:271-92.
65. KAUCARS, GE.; SILVERMAN, S.; THOMPSON, JS.; BRANDT, RB.; SINGH, VN.: «Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia. Review of the literature and current studies». *Oral Surg Oral Med. Oral Oral Pathol.*, 1996; 81:5-14.
66. STICH, HE.; MATHEW, B.; SANKARANARAYANAN; R.; NAIR, MK.: «Remission of precancerous lesions in the oral cavity of tobacco chewers and maintenance of the protective effect of beta-carotene or vitamin A». *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991; 53 (Supl 1):298-304.
67. SHERMAN, JA.; PARTRIDGE, M.: «Expression of retinoic acid receptors in normal, dysplastic and malignant oral epithelia». *Br. J. Oral Maxillofacial Surgery*, 1997; 35:260-6.
68. TOMA, S.; BENSO, S.; ALBANESE, E., et al.: «Treatment of oral leukoplakia with beta carotene». *Oncology*, 1992; 49:77-81.
69. TOMA, S.; MANGIANTE, PE.; MARGARINO, G.; NICOLO, G.; PALUMBO, R.: «Progressive 13 cis retinoic acid dosage in the treatment of oral leukoplakia». *Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.*, 1992; 28B:121-3.
70. MARCUS, R.; COULSTON, AM.: «Vitaminas liposolubles. Vitaminas A, K, E». En: HARDMAN, JG.; LIMBIRD, LE.; MOLINOFF, PB.; RUDDON, RW.; GODDMAN, A. editores: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996; págs. 1.675-94.
71. GAREWAL, HS.; MEYSKENS, FL.; KILLEN, D., et al.: «Response of oral leukoplakia to beta carotene». *J. Clin. Oncol.*, 1990; 8:1.715-20.
72. CHIESA, F.; TRADATI, N.; MARAZZA, M., et al.: «Prevention of local relapses and new localizations of oral leukoplakia with the synthetic retinoid fenretedine (4HPR) preliminary results». *Eur. J. Cancer B. Oral Oncol.*, 1992; 28B:97-102.
73. BENNER, SE.; WINN, RJ.; LIPPMAN, SM., et al.: «Regression of oral leukoplakia with alpha tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study». *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993; 85:44-7.
74. VEDTOFTE, P.; HOLMSTRUP, P.; HJORTING-HANSEN, E.; PINDBORG, JJ.: «Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa». *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1987; 16:656-64.
75. HORCH, HH.: «CO2 laser treatment of oral dysplastic precancerous lesions: a preliminary report». *Laser Surg. Med.*, 1982; 2:179-85.
76. JUNQUERA GUTIÉRREZ, LM.; ALBERTOS CASTRO, JM.: «Precáncer y cáncer orales». En: LÓPEZ-ARRANZ, JS.; DE VICENTE RODRÍGUEZ, JC.; JUNQUERA GUTIÉRREZ, LM., editores: *Patología quirúrgica maxilofacial*. Madrid: Síntesis, 1998; págs. 261-81.
77. MARTÍNEZ GONZÁLEZ, JM.; PERIS GARCÍA, RM.; BACA PÉREZ, R.; BLANCO JEREZ, L.; DEL CANTO PINGARRÓN, M.: «Cirugía láser CO2 en la eliminación de leucoplasias de la cavidad oral». *Rev. Eur. Odontoestomatol.*, 1993; 6:321-8.

78. GASPAR, L.; SZABO, G.: «Use of the carbondioxide laser in the treatment of leukoplakia». *Forgorv S.*, 1990; 83:65-9.
79. ROODENBURG, JLN.; PANDERS, AK.; VERMEY, A.: «Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1991; 71:670-4.
80. HO, KH.: «Excision of cheek leukoplakia and lining the defect with a pedicle buccal fat pad graft». *Br. Dent. J.*, 1989; 166:296-8.
81. BARRELLIER, P.; LOUIS, MY.; BABIN, E.: «Utilisation de la cryothérapie en pathologie buccale. Notre expérience sur 36 cas». *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 1992; 93:345-8.
82. BEKKE, JPH.; BAART, JH.: «Six years' experience with cryosurgery in the oral cavity». *Int. J. Oral Surg.*, 1979; 8:251-270.
83. GORCLOFF, RK.; SAMIT, AM.; GREENE, GW.; INNEO, FF.; GAGE, AA.: «Cryosurgical management of benign and dysplastic intraoral lesions». *Oral Surg.*, 1980; 38:671-6.
84. BOUQUOT, JE.; WHITAKER, SB.: «Leucoplasia oral: principios básicos del diagnóstico y el pronóstico de sus formas o estadios clínicos». *Quintessence*, 1996; 5:318-26.
85. BOUQUOT, JE.; WEILAND, LH.; KURLAND, LT.: «Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn., 1935-1984». *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.*, 1988; 65:199-207.
86. SAITO, T.; SUGIURA, C.; HIRAI, A., et al.: «High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias». *Oral Diseases*, 1999; 5:15-9.
87. MINCER, HH.; COLEMAN, SA.; HOPKINS, KP.: «Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histologic epithelial dysplasia». *Oral Surg.*, 1972; 33:389-99.
88. HUERTA LETEURTRE, N.; BAGÁN SEBASTIÁN, JV.; CARDONA TORTAJADA, F.; LLORIAN DE MIGUEL, E.; JIMÉNEZ SORIANO, Y.; BASTERRA ALEGÍA, J.: «Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplakia: comparative study results of treatment with CO2 laser». *Acta Otorrinolaringol. Esp.*, 1999; 50:543-7.