



TRATAMIENTO DE LAS LEUCOPLASIAS ORALES CON LÁSER DE DIÓXIDO DE CARBONO: ESTUDIO RETROSPECTIVO

Laura Casado de la Cruz.

Proyecto de Investigación del Master en Ciencias Odontológicas.

Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

Tutor: Dra. Rocío Cerero Lapiedra

INTRODUCCIÓN

La leucoplasia es una lesión típica de la mucosa oral que se presenta como una mancha blanca y es definida por la Organización Mundial de la Salud como “una lesión predominantemente blanca no caracterizable como ninguna otra lesión definible”. Es, por lo tanto, una definición clínica y no histológica.

Es una lesión relativamente frecuente, aunque su frecuencia varía según la zona geográfica; en general, podemos decir que varía entre el 1 y el 5% de la población; la prevalencia global ha sido estimada en 2,6%, pero los estudios son muy heterogéneos; además, estos datos no suelen referirse a población total, sino a pacientes que han sido referidos al especialista en Medicina Oral.^(1, 2, 3)

En los países desarrollados la mayor parte aparecen entre la cuarta y séptimas décadas de la vida, mientras que en los países en desarrollo aparece entre 5 y 10 años antes.⁽³⁾ Tiene una mayor prevalencia entre hombres que entre mujeres.⁽⁴⁾

Etiológicamente, se pueden clasificar las leucoplasias en dos grupos: asociadas a tabaco e idiopáticas, no estando aún demostrados otros posibles factores etiológicos como virus, alcohol o enfermedades sistémicas.

La mayor parte de ellas no son reversibles, aunque es más frecuente que una lesión desaparezca si está asociada al tabaco que si es idiopática; dejar de fumar casi siempre hace que disminuyan o desaparezcan⁽³⁾.

Clínicamente, las leucoplasias pueden ser homogéneas (con aspecto liso, regular, aunque se acepta que tenga algunas irregularidades superficiales) o no homogéneas (con textura irregular, nodular, exofítica o combinando color blanco y rojo, en cuyo caso se denomina eritroleucoplasia). Se ha añadido recientemente una entidad nueva a la clasificación: la leucoplasia verrucosa proliferativa, caracterizada por la presencia de lesiones múltiples, simultáneas, multifocales, que afecta un gran área de la mucosa, que generalmente recidivan al tratamiento y con frecuencia progresan a un carcinoma de células escamosas o verrucoso; en este tipo se ha propuesto el Virus del Papiloma Humano genotipo 16 como posible factor etiológico y que el tabaco juega un papel minoritario; además se sitúan en zonas donde las leucoplasias no suelen hacerlo.^(1, 5, 6, 7, 8)

El diagnóstico clínico de la leucoplasia es un diagnóstico provisional; para hacerlo, se deben descartar otras patologías, como nevus blanco esponjoso, hiperqueratosis friccional, morsicatio buccae, quemaduras químicas, candidiasis pseudomembranosa, leucoedema, liquen plano oral en placa, reacción liquenoide, lupus eritematoso discoide y otras alteraciones⁽⁵⁾. El diagnóstico clínico se confirma con un análisis histopatológico, tras el que se puede obtener un diagnóstico definitivo, que debe incluir la presencia o no de displasia.

Además puede hacerse una clasificación histológica dependiendo de la presencia o no de displasia epitelial, entendiendo ésta como una desorganización del epitelio escamoso estratificado, con atipias celulares y

pérdida de normalidad en la maduración y la estratificación; puede incluir orto o paraqueratosis, pérdida de la polaridad de las células basales, inflamación, presencia de excesivas figuras mitóticas, etc. ⁽¹⁾

Convencionalmente se describen tres grados de displasia, a saber: leve, moderada y severa. Sin embargo, la clasificación no es sencilla debido a que no existen límites claros entre los tres tipos y hay una gran variabilidad en la interpretación de la su presencia y grado; para lograr una clasificación adecuada deberían valorarse marcadores moleculares, pero aún no existe ninguno consensuado ni representativo.⁽⁹⁾ En general, se considera leve cuando la desestructuración afecta al tercio inferior del epitelio con atipias celulares mínimas; moderada cuando alcanza hasta el tercio medio y presenta atipias moderadas (si las atipias son leves, se considera displasia leve aunque llegue al tercio medio); grave cuando hay más de dos tercios del epitelio afectado y las atipias son severas (es grave si las atipias son severas pero no afectan más de dos tercios de epitelio).

Debido a lo anteriormente expuesto, se prefiere hacer dos grupos únicamente: un grupo en el que no existe displasia o es leve, que sería el grupo de bajo riesgo; otro grupo de displasia moderada o severa, es decir, de alto riesgo. Además, parece que los patólogos pueden sentirse influenciados por la localización de la lesión, de forma que tienden a ver mayor grado de displasia en lesiones de localizaciones catalogadas clásicamente como de alto riesgo de transformación maligna, como son la lengua y el suelo de boca.^(10, 11)

La leucoplasia fue definida como una lesión precancerosa, es decir, es más probable que sobre ella se forme un cáncer que sobre una mucosa normal (de hecho, leucoplasias y eritroplasias son las lesiones precursoras de un cáncer más comunes)⁽⁹⁾; sin embargo, en la última reunión coordinada por el Centre for Oral Cancer and Precancer en colaboración con la OMS celebrada en 2005, se acordó utilizar el término “desórdenes potencialmente malignos”, ya que, aunque el riesgo de transformación maligna es mayor que en mucosa normal, no siempre se producirá dicha transformación⁽⁵⁾. La leucoplasia es el desorden potencialmente maligno más frecuente en la práctica clínica.⁽¹²⁾

En las series de casos publicadas, la frecuencia de transformación maligna de las leucoplasias varía del 0 al 20%, con seguimiento muy dispares de 1 a 30 años. Es más frecuente la transformación de las no homogéneas (en contraposición a las homogéneas) y de aquellas que presentan displasia (en contraposición a las que no la presentan).^(1, 13, 14, 15) Sin embargo, la displasia es un factor de riesgo discutido, sugiriendo algunos autores que la presencia o no de la misma es insignificante en cuanto al desarrollo posterior de un carcinoma.^(16, 17, 18)

Otros predictores de malignización, además de la displasia y el tipo clínico, son los siguientes:^(3, 10, 19)

- Edad y duración: hay mayor riesgo durante los primeros 5 años y cuanto más mayor sea el paciente.
- Género: hay una mayor proporción de malignización en mujeres.

- Localización: es más peligroso el suelo de boca y borde lateral de la lengua.
- Tamaño: las de mayor tamaño tiene mayor riesgo.
- La leucoplasia de tipo verrucoso proliferativo, al tener localizaciones múltiples, se asocian con mayor riesgo de desarrollar un carcinoma en alguna de ellas.
- Sobreinfectadas por cándida.

Los pacientes con leucoplasias tienen hasta 60 veces más riesgo de desarrollar un cáncer oral que el resto de la población.⁽⁶⁾ Además se deben tener en cuenta otros factores de riesgo para el cáncer oral, como son el consumo de tabaco (incluyendo snuff), el alcohol , diversos factores dietéticos en países desarrollados y los hábitos como mascar nuez de betel o tabaco en países en desarrollo.

El primer paso en el tratamiento de una leucoplasia es eliminar los factores irritantes, como el tabaco y/o alcohol o la existencia de prótesis mal ajustadas, lo que suele resolver algunas de las lesiones total o parcialmente. También es adecuado instar al paciente a mejorar su dieta, aumentando el consumo de frutas y verduras, ya que la dieta es un factor protector en el desarrollo de COCE.⁽¹²⁾

Tras 15 días, se procederá a realizar la biopsia de la lesión remanente.⁽²⁰⁾ La decisión sobre el tratamiento que realizaremos posteriormente dependerá de los hallazgos histopatológicos; sin embargo,

realicemos el tratamiento que realicemos, existe un 20-30% de recidivas, y parece que eliminar o no la lesión no siempre impide el posterior desarrollo de un cáncer.⁽²¹⁾

La actitud terapéutica que consiste en “esperar y vigilar” es una forma simple de controlar la leucoplasia; el objetivo es diagnosticar la transformación maligna lo antes posible, si llegase a producirse.⁽¹²⁾ En general tomamos esta decisión cuando, a priori, la leucoplasia tiene poco riesgo de malignización (por los predictores ya especificados).

A pesar de ello, hasta el momento el tratamiento de elección es el quirúrgico, mediante técnicas convencionales con bisturí siendo lo ideal eliminar la lesión completa al biopsiar, para poder analizarla entera ; sin embargo este tratamiento no siempre es posible debido a una excesiva extensión de las lesiones. Este hecho, junto a la posibilidad de que se vean afectadas estructuras importantes como los conductos de Stenon y Wharton, o en nervio lingual, y/o la falta de aceptación del paciente, lleva a la comunidad científica a plantearse nuevas alternativas.^(4, 22) Según algunos autores, parece que no evita las recidivas y no elimina totalmente la posibilidad de transformación maligna, que, según un trabajo reciente de Holmstrup y cols., parece tener más relación con el tipo clínico de leucoplasia (no homogéneas) y su tamaño (más de 2 cm²) que con el tratamiento recibido u otros factores, como tabaco, alcohol y displasia.^(13, 17, 18) La recurrencia en escisiones quirúrgicas es del 10-34%.⁽¹⁰⁾

También se utiliza el láser, como el láser de CO2 o el Nd:YAG, para la eliminación de estas lesiones, pero parece que tampoco evita la posibilidad de malignización.

Theodore Miamen utilizó por primera vez el láser en 1960; desde entonces ha sido ampliamente utilizado en casi todas las disciplinas quirúrgicas.⁽²³⁾

El láser Nd:YAG es efectivo en el tratamiento de las leucoplasias, con un éxito en la eliminación de las lesiones mayor del 80% según algunos estudios. Se usa en cavidad oral desde 1986 en lesiones vasculares; sin embargo siempre se ha recomendado el uso de láser de CO2 en lesiones malignas y premalignas.^(15, 24)

El Láser de CO2, descrito como un método efectivo y seguro, puede utilizarse tanto para escisión como para vaporización de las lesiones.^(25, 26) Es preferible la escisión, dejando al menos 1 milímetro de margen de seguridad y sin biopsia previa, ya que permite confirmar el diagnóstico; la vaporización presenta el riesgo de que permanezcan pequeños restos y además precisa tomar una biopsia previa o intraoperatoria.⁽²⁶⁾ Se utiliza para eliminar carcinomas superficiales, hiperplasias gingivales, granulomas piógenos, papilomas, hemangiomas y fibromas;^(25, 27) en leucoplasias se utiliza desde 1979.⁽²⁸⁾

El láser de CO₂ se utiliza por aplicación sin contacto; tiene una longitud de onda de 10,6 nm, que es absorbida por el agua (motivo por el que es muy efectivo en tejidos con gran contenido en agua), que se transforma de líquido a gas; esto causa la ruptura de la membrana celular, calentamiento de los componentes intra y extracelulares y muerte celular.

El calor que se disipa a los tejidos circundantes es mínimo y elimina una capa de tejido de entre 250-500 nm de profundidad.^(23, 26, 27, 29)

Presenta una serie de ventajas, como son:

- Permite tratar zonas de acceso reducido.
- Disección rápida y precisa del tejido con anestesia local, lo que permite un menor tiempo operatorio.
- Control hemostático debido al sellado de los vasos de menos de 0,5 mm de diámetro, lo que permite mantener el campo seco y mejorar la visibilidad, pudiendo elegir el margen de seguridad que se desea dejar. Además, es más seguro en pacientes con alto riesgo de sangrado.
- Menor dolor postoperatorio; suele aparecer un dolor leve que cede con analgésicos orales.
- Menor morbilidad, reacción inflamatoria mínima (no da tiempo a que se liberen mediadores de la inflamación), menor infección.
- No precisa sutura.

- Cicatriz pequeña y poca contracción de la herida (se depositan pocos miofibroblastos), por lo que la función se recupera rápidamente.
- Puede repetirse el tratamiento varias veces en la misma localización.
- No hay diseminación de células tumorales o agentes infecciosos, ya que no hay contacto con la lesión.
- Excelente aceptación por parte del paciente, que puede comer de forma normal ese mismo día.

Sin embargo, no está exento de inconvenientes, como son:

- Precisa la realización de una biopsia previa o simultáneamente en caso de vaporización.
- El campo debe permanecer lo más seco posible.
- Retraso en la regeneración epitelial mayor que tras cirugía convencional.
- Pueden aparecer pequeños granulomas.
- Equipo costoso.
- Es preciso utilizar métodos de protección para el operador y el paciente. ^(10, 12, 16, 23, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34)

Se recomienda teñir los bordes que queden tras la eliminación con yodo o azul de toluidina al 1% para visualizar esta zona y así evitar la existencia de tejido enfermo no resecado, y de este modo minimizar las recurrencias locales

o la transformación maligna, ya que se han observado presencia de áreas mitóticas en los márgenes. ^(23, 35)

La recurrencia de las leucoplasias tratadas con Láser de CO2 es de entre el 7,7 y el 38,1% y la transformación maligna ocurre en el 1-6% de los casos.⁽¹²⁾ También es habitual que aparezcan nuevas lesiones alrededor de la lesión primaria.⁽²⁸⁾

Existen, por otra parte, multitud de tratamientos médicos que han sido estudiados en relación a la leucoplasia: vitamina A, retinoides, beta-caroteno, licopeno, ketorolaco, bleomicina, té... Sin embargo, los resultados de los estudios no siempre son suficientemente útiles al comparar con placebo y tampoco se tiene la certeza de si se evita la transformación maligna.^(12, 36) En una revisión sistemática realizada en 2006 se encontró que el único tratamiento médico que tiene un efecto estadísticamente significativo en la desaparición de las leucoplasias respecto al placebo es el licopeno. ⁽¹⁾

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En vista de que la leucoplasia es una lesión premaligna, existiendo por tanto la posibilidad de su transformación en un cáncer oral, es necesario estudiar la eficacia de los diferentes tratamientos disponibles a largo plazo tanto en la eliminación de las lesiones como en impedir la transformación maligna, especialmente tras la publicación del trabajo de Holmstrup y cols.⁽¹⁸⁾ en el que se pone en entredicho que el tratamiento quirúrgico convencional sea mejor que el resto; en nuestro caso se han realizado varias intervenciones de leucoplasias con láser de CO2 y por lo tanto es conveniente determinar cuáles han sido los resultados en comparación con el resto de pacientes de leucoplasia.

Nuestra hipótesis nula sería, por lo tanto, que no existen diferencias en los resultados del tratamiento de las leucoplasias orales con láser de CO2 respecto a otras modalidades, como son escisión quirúrgica, cese de hábitos perniciosos o actitud expectante.

Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Valorar los resultados obtenidos en aquellos pacientes con leucoplasias que hayan sido tratados con Láser de CO2 en el Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

2. Extraer datos epidemiológicos de todos los pacientes con leucoplasia diagnosticados en dicho departamento.

3. Hacer valoraciones de riesgos globales sobre todos los pacientes con leucoplasias tratados en el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se realizó en Pubmed (Medline) y en la base de datos de la Biblioteca Cochrane. Las palabras clave utilizadas fueron *leucoplakia*, *leukoplakia*, *laser*, *laser CO2*, *carbon dioxide laser*; el único límite era que las palabras se encontrasen en el título o en el resumen. Se obtuvieron un total de 58 artículos; de los “related links” se obtuvieron 17 artículos más, hasta un total de 75.

Tras la lectura de los resúmenes, se descartaron 21 artículos, por no adecuarse al tema o por estar escritos en un idioma diferente del inglés, francés o castellano. Los 54 restantes se obtuvieron en papel, ya sea a través de recursos electrónicos online, en la hemeroteca de la biblioteca de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid o a través del servicio de préstamo interbibliotecario de la misma; tras la lectura de los mismos, se descartaron 11 artículos más, por lo que finalmente fueron seleccionados 43 artículos.

Se revisaron también las historias de los pacientes tratados en el Departamento de Estomatología III (Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial) de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid desde 1984 hasta la actualidad; esta primera revisión fue informatizada, en la base de datos en la que se anotan los principales datos de todos los pacientes; se buscó cualquier referencia a leucoplasia, aunque tan sólo fuera como diagnóstico diferencial. En segundo lugar se revisaron manualmente

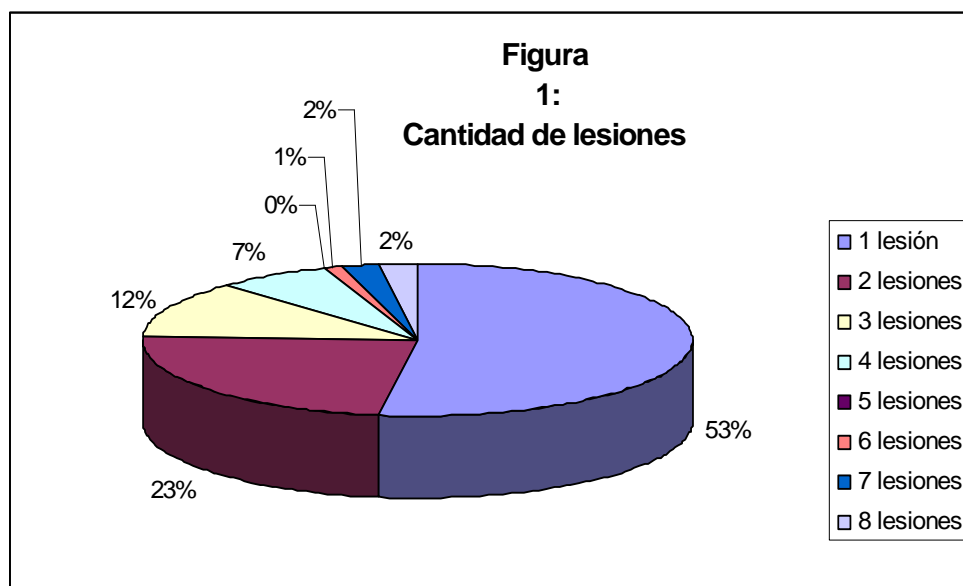
todas las historias en busca de leucoplasias que no estuvieran correctamente anotadas en la base de datos.

El resultado final fueron 128 historias clínicas, revisadas una por una, extrayendo todos los datos necesarios de cada una de ellas sobre edad, tiempo de seguimiento, sexo, hábito de consumo de tabaco o de alcohol, historia previa de cáncer personal o familiar, número de leucoplasias y localización de las mismas, tipo clínico, resultado de la biopsia, tratamientos recibidos y evolución; finalmente, tan sólo 90 casos resultaron ser leucoplasias; el resto eran, principalmente, hiperqueratosis friccionales (se llegó a este diagnóstico porque las lesiones desaparecieron al eliminar el factor irritativo, es decir, lo que estaba produciendo la fricción, generalmente prótesis mal ajustadas), aunque había también algún caso de disqueratosis o Lliquen Plano Oral.

Las intervenciones con Láser de Co2 se realizaron con anestesia local (a poder ser, con anestesia infiltrativa perilesional), con un haz luminoso continuo de entre 3 y 10 W y con el puntero a unos milímetros de la zona a tratar.

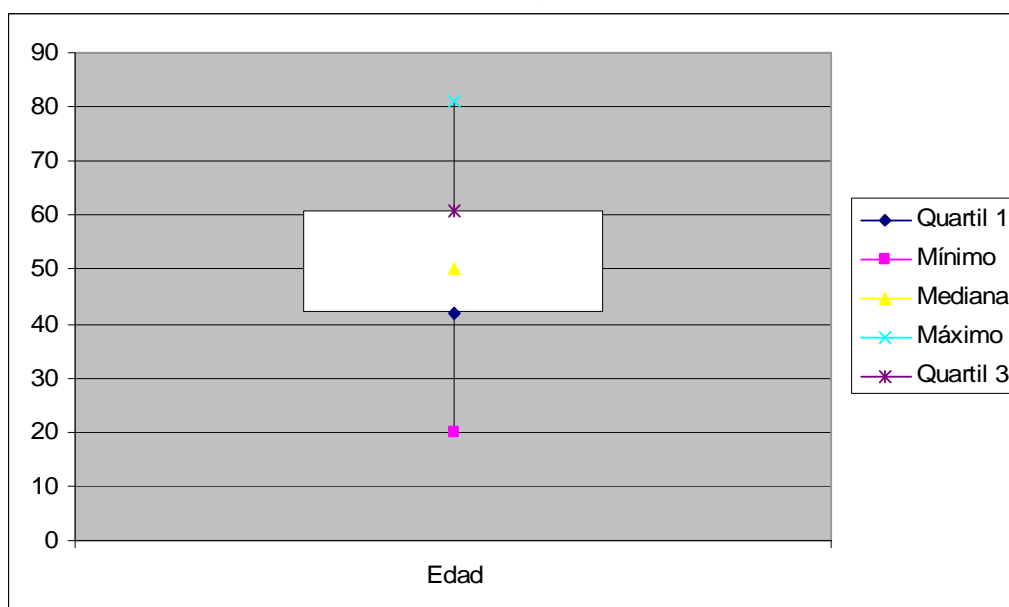
RESULTADOS

Fueron encontrados un total de 90 pacientes con leucoplasias, 47 de ellos con una lesión única y 43 con varias, con un total de 182 lesiones de leucoplasia (Figura 1).

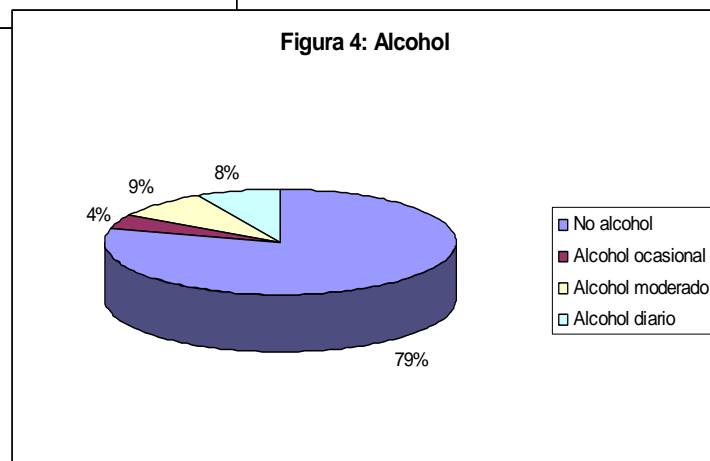
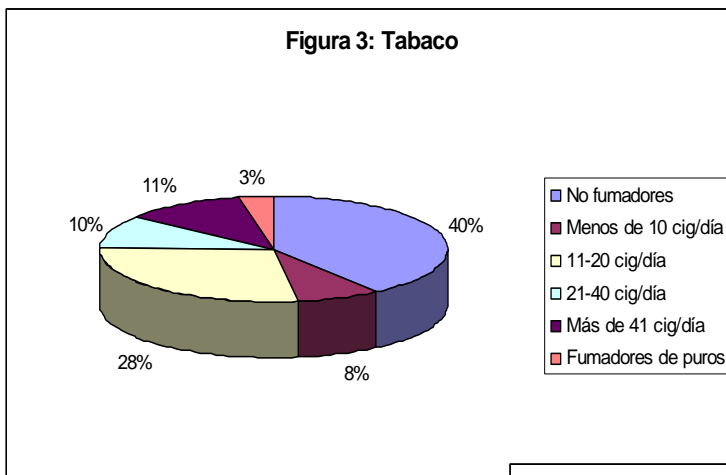


El 51,1 % de los pacientes eran hombres y el restante 48,9 % mujeres. La edad media fue de 49,3 años (rango 20-81), estando la mitad de la población estudiada entre los 40 y los 60 años, como se muestra en la Figura 2. El período de seguimiento medio fue de 28 meses (rango 0-240).

Figura 2



En cuanto a los hábitos como el consumo de tabaco o alcohol, un 60% de los pacientes eran fumadores y un 21,1% tomaba alcohol en el momento del diagnóstico (Figuras 3 y 4). Del 40% de no fumadores, hay que destacar que un 27% eran ex-fumadores y habían dejado de fumar al menos 3 meses antes del diagnóstico de la lesión; el restante 13% no había fumado nunca. Un 17%8% tenía ambos hábitos, tabaco y alcohol. Tan sólo un 2,2% había padecido algún tipo de cáncer anteriormente y otro 2,2% tenía historia familiar de cáncer.



La localización más frecuente de las lesiones es la encía o el reborde alveolar en caso de desdentados parciales o totales (ya se había descartado que fuera una hiperqueratosis friccional), seguido de la mucosa yugal, la lengua

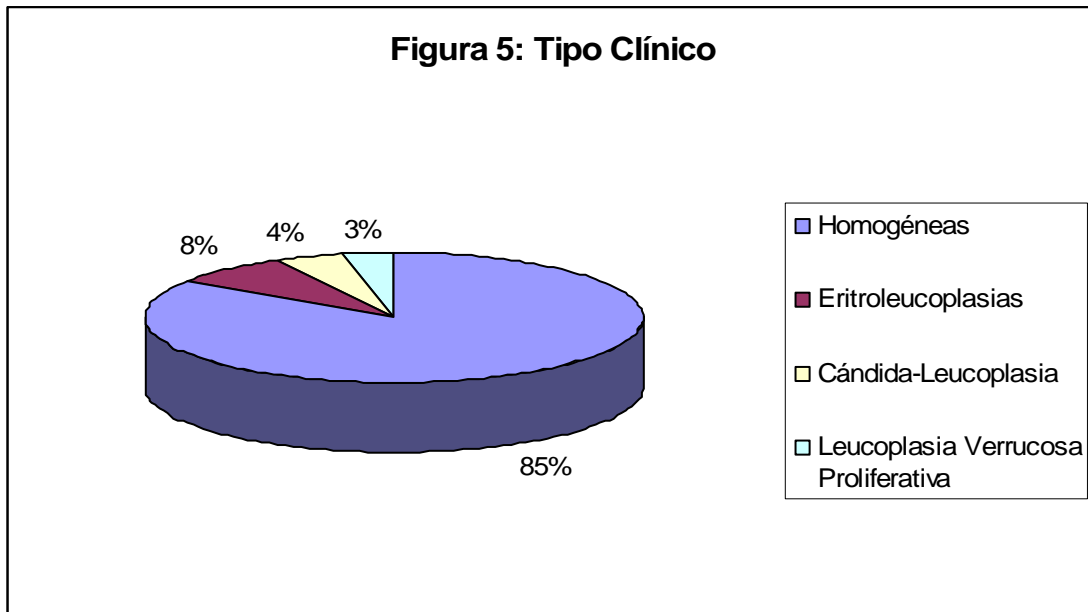
y el suelo de la boca. En la tabla 1 se muestra la distribución de las lesiones por la localización, así como los datos anatomopatológicos obtenidos de ellas.

Tabla 1

Localización	Número lesiones	No biopsiadas	Sin displasia	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Carcinoma in situ
Encía	65	8	48	6	1	2	0
Mucosa yugal	34	12	21	0	1	0	0
Lengua	26	4	16	3	1	0	2
Suelo de boca	24	13	10	0	0	0	1
Retrocomisura	12	4	7	1	0	0	0
Paladar duro	8	1	5	2	0	0	0
Paladar blando	1	0	1	0	0	0	0
Labios	2	0	2	0	0	0	0
Otras	10	6	4	0	0	0	0
Total	182	48	122	12	3	2	3

Los pacientes que fueron diagnosticados en el estudio histopatológico de carcinoma in situ fueron remitidos al hospital, así como los que presentaban displasia grave.

En cuanto al tipo clínico de las lesiones, el 84,4% eran homogéneas y las restantes no homogéneas; si nos fijamos en los subtipos, un 7,7% del total eran formas erosivas (eritroleucoplasias), 4,4% eran candidas-leucoplasias (que realmente es un subtipo de candidiasis, pero hay casos en los que tras tratar la candidiasis la leucoplasia persiste) y el restante 3,3% eran formas verrucosas proliferativas. (Figura 5)



En cuanto a los resultados anatomopatológicos, sólo el 70% de los pacientes fue sometido a esta prueba diagnóstica; el resultado fue que el 81% de los pacientes no presentaban displasia, mientras que el 11,1% presentaba displasia leve, el 3,2% displasia moderada, el 1,6% displasia grave y otro 3,2% ya presentaban un carcinoma in situ. Los 27 pacientes que no fueron sometidos a biopsia, ocurrió por varios motivos: 9 pacientes no regresaron y por lo tanto no pudo realizarse la biopsia; 4 pacientes dejaron de fumar y sus lesiones desaparecieron al hacerlo; 2 pacientes fueron tratados quirúrgicamente (uno con cirugía convencional y otro con láser de CO₂) y sus lesiones no recidivaron. Dos pacientes no recibieron tratamiento y las lesiones desaparecieron; uno falleció; en 9 casos las lesiones persistían y, o bien dejaron de acudir, o bien fueron enviados a su odontólogo habitual para realizar el seguimiento.

Es más frecuente encontrar displasia (independientemente del grado) en las lesiones de lengua y paladar duro; la displasia grave aparece con mayor

frecuencia en encía y el carcinoma in situ con la misma frecuencia en lengua que en suelo de boca.

Con respecto a la displasia según el tipo clínico, es más frecuente encontrar displasia en las leucoplasias no homogéneas, y más en la forma erosiva que en los demás tipos. Ninguna candida-leucoplasia presentó displasia de ningún tipo; sin embargo, las formas verrucosas proliferativas presentaban con mayor frecuencia que las demás displasia grave, y las formas erosivas carcinoma in situ.

Al comparar la displasia con el hábito de fumar, se encuentra que la Diferencia de Proporciones es -0,0154 (en el grupo de no fumadores hay 1'5 sujetos por mil más con displasia) y el Odds Ratio 0,98089, lo que significaría que el tabaco tendría efecto protector; sin embargo, el 95 % de Intervalo de Confianza es 0,88 a 1,14 por lo que, al incluir el valor 1, la relación no es estadísticamente significativa.

Sólo tres pacientes sufrieron transformación maligna, al cabo de 12, 40 y 130 meses respectivamente, lo que supone un 3,3% de transformación maligna. Dos de ellas estaban localizadas en la lengua y una en encía. Una era homogénea y dos del tipo verrucoso proliferativo. Los pacientes eran dos mujeres y un hombre, y tenían 66, 66 y 80 años cuando la transformación fue detectada; en los tres casos, los pacientes fueron remitidos a su hospital con el pertinente informe, para recibir tratamiento oncológico. Si comparamos el consumo de tabaco con el desarrollo de transformación maligna, el Odds Ratio

nos da un resultado de 0,1973, lo que significaría que el tabaco tiene un efecto protector, pero tras calcular el intervalo de confianza podemos afirmar que esa relación no es estadísticamente significativa.

De los 90 pacientes, 26 siguen acudiendo a las revisiones y 12 han sido dados de alta o derivados a otro profesional; el resto dejó de acudir a las revisiones o ha fallecido. De todos ellos, 25 pacientes no recibieron ningún tratamiento, precisando tan sólo revisiones periódicas para valorar y detectar cambios en el aspecto de las lesiones que pudieran hacer sospechar de transformación maligna. Los 64 restantes recibieron al menos un tratamiento, recibiendo un 20% de ellos más de un tipo. Se recomendó el cese de irritantes al 51% de los pacientes (tabaco y alcohol); de todos ellos, un 45% lo dejó, pero no así el 25,5%, que siguió fumando, aunque en muchos casos redujeron la cantidad de cigarrillos diarios. Las lesiones desaparecieron cuando el paciente dejaba de fumar en el 30,4% de los casos, mientras que persistían en un 65%. Sin embargo, en aquellos que no dejaron de fumar la persistencia fue del 61,5% y tan sólo desaparecieron el 7,7% de las lesiones.

De los 6 casos que requirieron tratamiento con antifúngicos, hubo respuesta positiva en 4 de ellos.

En 7 casos las lesiones fueron eliminadas con cirugía convencional; sabemos que en 2 casos las lesiones desaparecieron y no recidivaron y en uno la lesión recidivó; desconocemos el resultado del resto, pues son principalmente las lesiones malignas que fueron remitidas al hospital.

Se realizaron un total de 27 intervenciones quirúrgicas con Láser de CO2 en 14 pacientes. Ninguna de las lesiones tratadas con láser de CO2 tenía displasia (en dos casos no se realizó biopsia) y en su mayoría eran lesiones situadas en encía adherida.

Las 27 intervenciones se realizaron sobre un total de 20 lesiones, realizándose una sola intervención en 15 de ellas, dos intervenciones en tres casos y tres en dos lesiones.

Del total de intervenciones, se produjeron 15 recidivas con un tiempo medio de 9,7 meses. De ellas, una coincidió con la aparición de nuevas lesiones; 2 de ellas desaparecieron solas tras un tiempo. El total de nuevas lesiones, incluyendo esa, fue de 3 casos, siempre tras la primera intervención y tras un tiempo medio de 5,3 meses; una de esas nuevas lesiones también desapareció sola. No pudieron eliminarse totalmente 5 lesiones, pero una de ellas también desapareció sola. Finalmente, 3 lesiones fueron eliminadas y no recidivaron y de una intervención desconocemos el resultado. Podemos decir, por lo tanto que la recurrencia resultó del 55,6% (si consideramos las dos que desaparecieron, sería del 48,1%) y la aparición de nuevas lesiones del 11,1% (7,4% si tenemos en cuenta la que finalmente desapareció sola). No se logró eliminar la lesión en un 18,5% y la eliminación completa sólo se dio en el 11,1% de los casos. No hubo ningún caso de transformación maligna.

Al realizar una comparación estadística entre el resultado del tratamiento con Láser de CO2 comparado con todos los demás pacientes (los no tratados,

los que cesaron en el uso de irritantes y los que no, los tratados con antifúngicos y con cirugía convencional) con la Prueba exacta de Fisher (puesto que no fue posible realizar Chi cuadrado debido a las bajas frecuencias) se encontró una $p=0,4780$; al ser mayor que $p<0,05$, podemos decir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados del tratamiento con Láser de CO₂ y todos los demás.

DISCUSIÓN

En nuestro Departamento han sido diagnosticadas como leucoplasia 182 lesiones pertenecientes a 90 pacientes desde el año 1984; de todos ellos, sólo fueron tratados con láser de CO2 14 pacientes de un total de 20 lesiones (algunas de ellas varias veces). Es una muestra pequeña, debido a que hay pocos casos nuevos por año (habida cuenta de que la prevalencia de esta lesión es baja) y a que la gran mayoría de las veces no es ésta la modalidad terapéutica elegida. Además, muchos pacientes prefieren que el seguimiento lo realice su odontólogo habitual, ya que les resulta más cómodo. En otros estudios revisados también se trataba de muestras pequeñas,^(6, 22, 25, 32) a veces eran lesiones con una localización específica, como el labio inferior, o se utilizaban más de un tipo de láser.⁽²⁹⁾

Las publicaciones son muy heterogéneas en cuanto a las lesiones estudiadas; en muchos casos no sólo se valoran leucoplasias y aportan los resultados globales de todas ellas;^(2, 14, 16) también hay gran heterogeneidad en cuanto a los tratamientos utilizados y comparados.^(35, 37) Sin embargo, muchos estudios presentan una gran muestra de pacientes (hasta 200) y de lesiones de leucoplasia (hasta 282).^(10, 13, 21, 26, 28, 38, 39)

En nuestro estudio es más frecuente en hombres que en mujeres, aunque la diferencia es pequeña; otros muchos estudios han encontrado esta predilección por los hombres,^(2, 10, 14, 16, 21, 37, 38) si bien en algunos casos esta diferencia es muy marcada,^(19, 39) en uno de estos últimos, el 87% de las

leucoplasias aparece en hombres, pero eran leucoplasias de labio inferior, por lo que los autores lo justifican en base a que los trabajos al aire libre son más frecuentes entre los hombres y la exposición al sol podría ser el factor irritante implicado. También se han encontrado estudios en que las lesiones aparecen en mayor medida en las mujeres,^(6, 25, 28, 32, 35) pero en general podemos afirmar que tienen predilección por los varones.

La edad media en nuestro estudio fue de 49,3 años (rango 20-81), estando la mitad de la población estudiada entre los 40 y los 60 años; parece que nuestros pacientes son de media algo más jóvenes que en otros estudios, cuyas medias van desde los 54 a los 65 años, aunque los rangos son parecidos (suelen ser de los 30 a los 80, aproximadamente).^(6, 10, 14, 25, 26, 28, 32, 37, 38, 39) Hubo un caso en que la edad mínima a la que se diagnosticó una leucoplasia fue a los 5 años; nosotros no hemos tenido ningún caso en niños, siendo el paciente más joven de 20 años. Por lo tanto, podemos afirmar que es más frecuente entre las cuarta y séptima décadas de la vida.

La media de los periodos de seguimiento, de 28 meses, es algo bajo en comparación con otros estudios, cuyo seguimiento medio es de hasta 5 años;^(2, 10, 28, 38, 39) en otros la media de seguimiento es bastante parecida,^(6, 22, 25, 26) aunque llama la atención que nuestro rango sea desde 0 meses (es decir, hubo una gran cantidad de pacientes que no regresaron ni a una primera revisión) hasta 240 (en este caso hubo un paciente que estuvo acudiendo a revisión durante 20 años). Este hecho es alarmante, ya que las revisiones periódicas son imprescindibles para controlar que no se produzca la aparición de un

cáncer oral, por lo que es necesario hacer entender a los pacientes la importancia de realizar un adecuado seguimiento durante toda la vida si fuera posible.

En cuanto al hábito tabáquico nuestro resultado es parecido al de otros estudios, así como el porcentaje de exfumadores y de pacientes que consumen alcohol.^(2, 19, 37, 39) Aunque hay casos en que el porcentaje de fumadores y/o bebedores es mucho más alto^(16, 39) o bastante bajo.⁽²⁹⁾ Suponemos que estas diferencias se deben a las poblaciones estudiadas, ya que dependiendo del área geográfica dichos hábitos son más o menos comunes.

No hemos encontrado datos sobre historia familiar ni personal de cáncer salvo en dos estudios; en uno de ellos, realizado sobre leucoplasias de labio inferior, el 69,6% había sido ya tratado con anterioridad de un carcinoma en la misma localización.⁽¹⁹⁾ En el otro, el 31% de los pacientes había padecido algún cáncer oral previamente al diagnóstico de la leucoplasia, ambos porcentajes muy elevados.⁽¹⁰⁾

El 47,8% de nuestros pacientes presentaba más de una lesión de leucoplasia, lo que concuerda con los resultados de otros estudios aunque es algo superior, ya que lo sitúan entre el 22,4 y el 35,7%.^(10, 23, 38, 39)

Las localizaciones más frecuentes según la literatura son lengua,^(6, 10, 25, 35, 37) mucosa yugal,^(22, 38, 39) encía^(21, 28) y suelo de boca,^(16, 25, 32) que son las 4 localizaciones más frecuentes según nuestros resultados; en algunos casos

llama la atención la pequeña cantidad de lesiones encontradas en encía^(6, 25) aunque como ya hemos dicho, en la mayoría de los estudios es una localización muy frecuente.

La mayor parte de las leucoplasias son homogéneas;^(19, 28, 37, 38) tan sólo se ha encontrado un estudio cuyos resultados contradigan esta tendencia, ya que únicamente un 26,9% eran homogéneas.⁽³⁹⁾ Tenemos tal vez menos casos de leucoplasias verrucosas proliferativas que otros estudios (llegan a ser hasta el 20%).⁽³⁷⁾

En general, lo más frecuente es, como en nuestro caso, que las lesiones no presenten displasia,^(10, 22, 28, 38, 39) aunque se han hallado resultados contrarios.^(21, 26, 37) Además, es más frecuente encontrarla en las lesiones no homogéneas y en aquellas situadas en lengua, encía y suelo de boca,^(22, 28) como ocurre en nuestros pacientes.

La transformación maligna, según nuestros resultados, es más frecuente en mujeres que en hombres; esto viene a confirmar el riesgo que supone el género femenino, ya que las leucoplasias son más frecuentes en hombres y a pesar de ello hay más casos de transformación en mujeres; sin embargo existen estudios en los que los resultados contradicen esta tendencia.^(21, 28) Además, es más frecuente en las formas verrucosas proliferativas (en nuestro caso 2 de 3 transformaciones eran de este tipo).⁽³⁷⁾ Se confirma también que uno de los sitios donde la malignización es más frecuente es la lengua (también 2 de 3 casos).

La recurrencia tras el tratamiento con láser de CO2 encontrada es del 55,1%, un porcentaje muy elevado; además, hay un alto índice de fracaso en la eliminación completa de la lesión y aparecieron bastantes lesiones nuevas en una localización distinta de la tratada. Los datos de recurrencia son bastante elevados en comparación con los estudios analizados, que la sitúan entre el 3 y el 30%, mientras que los de aparición de lesiones nuevas es bastante parecido.^(2, 6, 10, 14, 16, 22, 25, 28, 29, 32, 35, 37, 38, 39, 40) Hay un caso de 59% de recurrencias,⁽¹³⁾ pero en este estudio no sólo se intervenían leucoplasias, sino otras lesiones de mucosa oral. Estas diferencias podrían explicarse por la localización de las lesiones; en general se recomienda el uso de vaporización por láser de CO2 en tejidos con alto contenido en agua, como es la mucosa no queratinizada de lengua, suelo de boca o mucosa yugal; sin embargo, la mayor parte de los casos tratados en el Departamento son de mucosa queratinizada (encía adherida), que en teoría es más resistente a la eliminación con láser.

Parece que las leucoplasias que recidivan tienen un mayor índice de displasia del que tenían antes del tratamiento.⁽¹⁰⁾ Merece la pena hacer mención de un estudio realizado recientemente por Holmstrup y cols.⁽¹⁸⁾ sobre 236 pacientes con 269 lesiones de leucoplasia; sus resultados sugieren que la displasia no es un factor predictor para el desarrollo de un carcinoma posterior, así como tampoco lo es la localización en lengua o suelo de boca, como siempre se había mantenido; encontraron que los únicos factores asociados con un mayor riesgo era que las lesiones tuvieran un tamaño mayor de 2 centímetros cuadrados y que fueran del tipo no homogéneo. Además, al comparar todos los casos que trataron quirúrgicamente y los que no habían

sido tratados, encontraron que la tasa de malignización en ambos casos era muy similar, por lo que parece que aunque la lesión desaparezca tras el tratamiento, sigue existiendo la posibilidad de que se desarrolle un cáncer en esa localización. Por eso, si estos resultados se confirman en futuros estudios, sería necesario encontrar nuevas modalidades terapéuticas, puesto que el fin de nuestro tratamiento es precisamente evitar que el paciente desarrolle un proceso maligno.

No tuvimos ningún caso de transformación maligna en pacientes tratados con láser de CO₂, como ocurre en algunos estudios,^(19, 25, 26, 38) si bien tampoco fueron realizadas biopsias postoperatorias; además, ninguna de las leucoplasias tratadas tenía displasia, por lo que la probabilidad de sufrir transformación se supone menor, aunque la transformación ocurre igualmente en casos sin displasia.^(10, 39) Lo habitual es que haya algunos casos de transformación, si bien son pocos y no difieren de los datos de las leucoplasias en general, independientemente del tratamiento recibido.^(2, 10, 21, 22, 28, 32, 37, 39)

En cuanto a las complicaciones, no se han podido obtener datos en el presente estudio ya que no aparecían reflejadas más que en contados casos en las historias clínicas, aunque sí hubo pacientes que refirieron dolor. En un estudio realizado sobre 2989 pacientes que se sometieron a cirugía oral con láser, las complicaciones fueron mínimas: 1,9% de inflamación, 11% edema y tan sólo un 29,7% precisó analgésicos orales.⁽⁴¹⁾ Además, la sutura sólo fue necesaria en el 5% de los casos.⁽⁴²⁾ Otro estudio sobre 548 pacientes tratados con láser de CO₂ encontró que no se produjeron edemas, que sólo el 31,2%

necesitaron analgésicos orales el primer día, y esta cifra se redujo al 19,7% el segundo día.⁽³³⁾ En otro estudio sobre 4416 casos de intervenciones en el tracto aerodigestivo, aparecieron complicaciones tan sólo en un 0,2% de los casos.⁽⁴³⁾

CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, las leucoplasias son más frecuentes en hombres y entre las décadas cuarta y séptima de la vida; son en su mayoría lesiones homogéneas sin displasia y se localizan en lengua, mucosa yugal, encía y suelo de boca preferentemente; la gran mayoría se dan en pacientes fumadores.
2. En base a nuestros resultados, deben ser vigiladas con mayor atención las Leucoplasias Verrucosas Proliferativas, que sufren transformación maligna en gran parte de los casos. Además, la transformación maligna es más frecuente en mujeres.
3. El tratamiento con láser de CO₂ presenta una gran cantidad de ventajas frente a la cirugía convencional y tiene unos resultados muy similares respecto al resto de tratamientos, por lo que hemos podido observar en nuestros pacientes; por lo tanto, puede ser una buena alternativa; sin embargo, no podemos asegurar que sea efectivo por falta de ensayos clínicos aleatorizados.
4. Por el momento, en base a la evidencia científica de que disponemos, el tratamiento adecuado de las leucoplasias consiste en eliminar los factores irritantes, mejorar la dieta, eliminar quirúrgicamente la lesión entera (ya sea con cirugía convencional o con láser) y realizar revisiones periódicas incluso en caso de que las lesiones desaparezcan.

5. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para comprobar la eficacia de los distintos tratamientos, no sólo quirúrgicos sino también médicos; de esta forma, tal vez podamos encontrar algún tratamiento que elimine por completo las leucoplasias y que impida su reaparición y transformación en cáncer oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001829.
2. Chandu A, Smith AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(4):396-400.
3. 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.
4. Abbey LM. Precancerous lesions of the mouth. *Curr Opin Dent* 1991;1(6):773-6.
5. 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.
6. Flynn MB, White M, Tabah RJ. Use of carbon dioxide laser for the treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *J Surg Oncol* 1988;37(4):232-4.
7. Fettig 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(6):723-30.
8. 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(4):396-401.

9. Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Nair R, Sasser H, Schifter M, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, van der Waal I. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(Suppl 1):S19.e1-12.

10. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005;41(1):31-7.

11. 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.

12. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37(2):63-9.

13. Dunsche A, Fleiner B, Terheyden H, Hoffmeister B. Use of carbon dioxide laser in the therapy of benign oral soft-tissue lesions. *Adv Otorhinolaryngol* 1995;49:136-9.

14. Pinheiro AL, Frame JW. Surgical management of premalignant lesions of the oral cavity with the CO2 laser. *Braz Dent J* 1996;7(2):103-8.

15. 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* 2007 Oct 27;[Publicación electrónica].

16. Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(2):145-53.

17. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* 2007;36(5):262-6.

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

19. Gooris PJ, Roodenburg JL, Vermey A, Nauta JM. Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. *Oral Oncol* 1999;35(5):490-5.

20. 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(2):49-54.

21. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Fukuda H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):49-53.

22. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15(1):19-24.

23. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2003;39(8):759-69.

24. Tewari M, Rai P, Singh GB, Kumar M, Shukla HS. Long-term follow-up results of Nd: YAG laser treatment of premalignant and malignant (Stage I) squamous cell carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol* 2007;95(4):281-5.

25. Frame JW, Das Gupta AR, Dalton GA, Rhys Evans PH. Use of the carbon dioxide laser in the management of premalignant lesions of the oral mucosa. *J Laryngol Otol* 1984;98(12):1251-60.

26. Frame JW. Removal of oral soft tissue pathology with the CO₂ laser. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43(11):850-5.

27. Burkey MD BB, Garrett G. Use of the laser in the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(6):949-61.

28. Ishii J, Fujita K, Munemoto S, Komori T. Management of oral leukoplakia by laser surgery: relation between recurrence and malignant transformation and clinicopathological features. *J Clin Laser Med Surg* 2004;22(1):27-33.

29. 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.

30. Kardos TB, Holt T, Ferguson MM. Histological evaluation of the effect of a miniature carbon dioxide laser on oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989;18(2):117-20.

31. Rossmann JA, Brown RS, Hays GL, Lusk SS. Carbon dioxide laser surgical therapy for the management of oral leukoplakia: a case report. *Tex Dent J* 1994;111(12):17-9,21.

32. Chu FW, Silverman S Jr, Dedo HH. CO2 laser treatment of oral leukoplakia. *Laryngoscope* 1988;98(2):125-30.

33. Gáspár L, Szabó G. Manifestation of the advantages and disadvantages of using the CO2 laser in oral surgery. *J Clin Laser Med Surg* 1990;8(1):39-43.

34. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, Shapshay SM, Jako GJ. Transoral management of localized carcinoma of the oral cavity using the CO2 laser. *Laryngoscope* 1979;89(6 Pt 1):897-905.

35. White JM, Chaudhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman S Jr. Nd:YAG and CO2 laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg* 1998;16(6):299-304.

36. de Vries N, van Zandwijk N, Pastorino U. Chemoprevention of head and neck and lung (pre)cancer. *Recent Results Cancer Res* 1999;151:13-25.

37. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S Jr. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109(6):949-53.

38. Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(6):670-4.

39. Chiesa F, Tradati N, Sala L, Costa L, Podrecca S, Boracchi P, Bandieramonte G, Mauri M, Molinari R. Follow-up of oral leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(2):177-80.

40. Huerta Leteurtre N, Bagán Sebastián JV, Cardona Tortajada F, Lloria De Miguel E, Jiménez Soriano Y, Basterra Alegría J. Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplasia: comparative results of treatment with CO2 laser. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999;50(7):543-7.

41. Gáspár L. The use of high-power lasers in oral surgery. *J Clin Laser Med Surg* 1994;12(5):281-5.

42. Gáspár L. The use of the high power lasers in oral surgery. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1992;63(1-2):85-95.

43. Healy GB, Strong MS, Shapshay S, Vaughan C, Jako G. Complications of CO2 laser surgery of the aerodigestive tract: experience of 4416 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92(1):13-8.