



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL
ÁREA DE PATOLOGÍA ESTOMATOLÓGICA
E INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS LABORATORIO DE FARMACOLOGÍA Y
FARMACOGENÉTICA**

**“FRECUENCIA, CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE
PACIENTES CON LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y MALIGNAS
DE CAVIDAD ORAL, ATENDIDOS EN LA CLÍNICA DE MEDICINA ORAL DE LA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE DURANTE
LOS AÑOS 2005-2015”**

Angélica Isabel Díaz Valdivia

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Daniela Adorno Farías

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Ricardo Fernández-Ramires

Prof. Dra. Andrea Maturana Ramírez

**Adscrito a Proyecto FONDECYT N° 11140281
Santiago – Chile
2015**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mis tutores, Dra. Daniela Adorno, Dra. Andrea Maturana y Dr. Ricardo Fernández-Ramires, muchas gracias por la dedicación y la orientación durante todo el proceso de este trabajo, siempre tuvieron la mejor disposición para resolver mis dudas y corregir mis avances. Gracias por enseñarme y guiarme en cada paso de esta tesis, gracias también por confiar en mí y permitirme realizar este trabajo con ustedes.

Gracias a Dalila por la paciencia y ayuda durante el tiempo que estuve trabajando en la clínica. Y a todos los académicos y funcionarios que de alguna forma colaboraron, muchas gracias.

Gracias a mis amigas, que durante todos estos años me han acompañado y han ayudado a hacer más grato cada día en la Universidad, sin ustedes las cosas habrían sido mucho más difíciles, gracias por estar siempre ahí y por compartir tantos momentos de alegrías, penas y cada cosa que vivimos en estos años.

Y por último los agradecimientos más especiales: a mi familia. Gracias por apoyarme siempre, por formarme, quererme y por permitirme estudiar esta carrera.

ÍNDICE

Resumen	
Introducción	1
Marco teórico	3
Carcinoma Oral de Células Escamosas	3
Carcinoma Verrucoso de Ackerman	5
Desórdenes potencialmente malignos	5
Leucoplasia	9
Eritroplasia	11
Queilitis Actínica	12
Liquen Plano oral	12
Hipótesis y Objetivos	15
Hipótesis	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Materiales y métodos	16
Tipo de estudio realizado	16
Descripción de la muestra	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Recolección de datos	16
Variables del estudio	17
Análisis estadístico	19
Aspectos éticos	20
Resultados	21
Discusión	35
Conclusiones	47
Referencias Bibliográficas	50
Anexos	62
Ficha clínica de Medicina Oral	62
Consentimiento Informado para toma de Biopsia	66
Consentimiento Informado para registros fotográficos	67
Formulario de envío de biopsia	68
Carta de aprobación del comité de ética y Bioseguridad de la Facultad de Odontología de proyecto FONDECYT.	70

RESUMEN

Introducción: El Carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa el 90% de las neoplasias malignas de cavidad oral. Los desórdenes potencialmente malignos orales (DPMO) son un grupo de patologías donde es más probable que el cáncer ocurra. El objetivo de este estudio es describir la frecuencia, características clínicas e histopatológicas de pacientes diagnosticados con lesiones potencialmente malignas y malignas de cavidad oral, atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2005-2015, con el fin de conocer estas patologías de mejor forma para a futuro mejorar estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento más eficaz.

Material y métodos: Consistió en un estudio descriptivo de corte transversal. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de DPMO, COCE y Carcinoma verrucoso (CV) atendidos en la Clínica de Medicina oral de la Universidad de Chile entre 2005-2015, que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión. Se revisaron fichas clínicas, diagnósticos histopatológicos según Servicio de Anatomía patológica y datos de fallecimiento a través del Registro Civil de Chile. Los datos fueron analizados mediante el programa *Stata 11*.

Resultados: De un total de 1697 pacientes atendidos en el periodo en estudio, se observó que el 11% fueron DPMO, 2,6% COCE y 0,4% CV. En relación a los DPMO, el LPO fue es más frecuente, representando el 45%, seguido de la Leucoplasia con el 36%, queilitis actínica con 16% y eritroplasia con 0,5%. El 60% de los pacientes tenían enfermedades sistémicas, destacando el LPO con 67%. Los diagnósticos clínicos se relacionaron con los histológicos en un 97%. La sobrevida a los 5 años de los pacientes con COCE fue de 39%.

Conclusiones: Las frecuencias y características encontradas fueron similares a lo reportado por estudios nacionales e internacionales, a excepción de la sobrevida de pacientes con COCE y CV que fue más baja que lo reportado. Se recomienda nuevos estudios para realizar mayor seguimiento a los pacientes diagnosticados con estas patologías. Además, se recomienda el auto-examen oral y la realización continua de campañas de prevención y detección temprana.

INTRODUCCIÓN

Una neoplasia maligna se caracteriza por ser un tejido que generalmente invade, infiltrar y destruir los tejidos adyacentes y puede diseminarse a otros tejidos distantes (metastatizar) lo que dificulta su tratamiento (Kumar y cols. 2010). Dentro de este grupo de patologías se encuentra el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, el cual es el sexto cáncer más común en el mundo, con 600.000 nuevos casos reportados anualmente (Ferlay y cols. 2010; Torre y cols. 2015). Aproximadamente la mitad de estos casos se encuentran en labio o cavidad oral (Jemal y cols. 2010). Chile no cuenta actualmente con registros sobre incidencia ni prevalencia para cáncer a nivel nacional, pero se están haciendo esfuerzos para lograr mejorar esta información. Según un estudio del año 2005 la mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile correspondió a un 1% dentro del total de casos de cáncer y la morbilidad experimentó un aumento progresivo de 2,3 puntos desde 1969 a 2002, siendo también posible esperar un incremento en la mortalidad en los próximos años si no se toman medidas adecuadas de prevención (Riera y Martínez 2005). A los cinco años, la sobrevida en Chile corresponde a un 46%, presentando valores más bajos que lo reportado en otros países (Momares D y cols. 2014).

Si bien la detección y tratamiento de la mayoría de los tumores malignos ha mejorado en los últimos años, el pronóstico asociado a Carcinoma oral de células escamosas se ha mantenido sin cambios (Haddad y Shin 2008; Jemal y cols. 2004), debido principalmente al diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que impide tratamientos efectivos y favorables (Dionne y cols. 2015), resultando en más de 120.000 muertes por COCE por año (Das and Nagpal 2002). Hay que considerar además, que los pacientes que padecen esta patología sufren un significativo deterioro en su calidad de vida, afectando tanto en el ámbito físico, debido al dolor crónico, a la pérdida de tejidos relacionados con las funciones de masticación y fonación, como el impacto emocional que provocan sus secuelas.

Hay casos en que el cáncer puede presentarse desde un primer momento

como lesión neoplásica, pero hay otros en que puede derivar de una lesión previa en el epitelio, la cual evidencia cambios celulares que favorecen el desarrollo maligno (Ochsenius y cols. 2003). Estas lesiones suelen ser clínicamente asintomáticas y son conocidas como desórdenes potencialmente malignos orales (DPMO) (Warnakulasuriya y cols. 2007), los que corresponden probablemente a las patologías orales más relevantes por su eventual progresión, por lo que deben incorporarse en estudios epidemiológicos (Espinoza y cols. 2001).

Considerando la baja sobrevida de COCE, el aumento de su morbilidad en Chile y escasa evidencia de estudios locales de DPMO, se ha planteado este trabajo con el objetivo de describir la frecuencia, características clínicas e histológicas de los desórdenes potencialmente malignos y neoplasias malignas de cavidad oral, de pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Universidad de Chile durante los años 2005-2015. Los resultados de esta investigación pueden servir como herramienta de conocimiento sobre la situación nacional de las patologías estudiadas, ayudándonos a comprender como estas afectan a pacientes chilenos y sirviendo de base para generar estrategias de diagnóstico precoz y tratamientos más eficientes, para contribuir de este modo a mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer oral.

MARCO TEÓRICO

Carcinoma Oral de Células Escamosas

El COCE es la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad oral, representando el 90% de estas (Lambert y cols. 2011). Corresponde a una neoplasia epitelial maligna e invasiva del epitelio plano pluriestratificado que produce proliferación destructiva local y puede generar metástasis (Sapp y cols. 2005). Se origina como un proceso secuencial, con una acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, metabólicas, hormonales y otras consecutivas de la exposición a carcinógenos (Das y Nagpal 2002). Los factores de riesgo de cáncer oral y faríngeo son el uso de tabaco, abuso de alcohol, bajo consumo de frutas y verduras y un bajo nivel socioeconómico. El uso combinado de tabaco y alcohol multiplica el riesgo (Conway y cols. 2008; Leemans y cols. 2011; Scully and Bagan 2009; Tanaka and Ishigamori 2011).

El cáncer oral es entre dos a cuatro veces más frecuente en hombres en la mayoría de los grupos étnicos (Lambert y cols. 2011) la razón de estas diferencias no está claramente establecida, se piensa que la exposición a factores de riesgo no es igual en ambos géneros. En los últimos años se ha reportado una mayor incidencia en mujeres, posiblemente por un aumento del consumo de tabaco, alcanzando la relación H:M 2:1 (Camisasca D y cols. 2009; Meza y cols. 2009)

La edad también se considera un factor de riesgo, el 90% de los casos son diagnosticados en pacientes mayores de 45 años, sin embargo ha aumentado el número de adultos entre 20 y 30 años que han desarrollado cáncer especialmente en lengua (Silverman 2001).

Clínicamente esta neoplasia se presenta como úlceras induradas que no cicatrizan, lesiones exofíticas, leucoplásicas o eritroplásicas (Neville y cols. 2009), suele ser asintomático, pero en etapas posteriores puede producir invasión profunda provocando dolor o disfagia. El curso clínico es insidioso, evolucionando durante meses o años. Dentro de las ubicaciones más prevalentes en cavidad oral se

encuentra la lengua con el 25% - 40% de casos, siendo su borde posterolateral la localización más común, en segundo lugar está el piso de boca que representa el 15-20%, seguido de encía con aproximadamente 10% de prevalencia y paladar con un 10-20% (Regezi y cols. 2008).

Según el grado de diferenciación histológica y queratinización de sus células se puede clasificar como bien diferenciado, el cual presenta formación de perlas de queratina, y muestra más de un 75% de queratinización, que lo hace similar a su tejido de origen; moderadamente diferenciado, con un 25-75% de queratinización por la incapacidad de la célula escamosa de cumplir su función normal de producción de queratina, y pobremente diferenciado, el cual presenta mayor pleomorfismo celular y nuclear, muestra menos del 25% de queratinización, lo que dificulta identificar su tejido de origen (Neville y cols. 2009).

La mortalidad por cáncer oral es diferente para cada país (Riera and Martínez 2005). La mortalidad por cáncer oral y faríngeo en Chile correspondió aproximadamente a 1% del total de cánceres (Riera and Martínez 2005), esta cifra es menor a lo que se observa en otros países, donde la mortalidad corresponde aproximadamente al 4,4% del total de cánceres (OMS, 2003).

El sistema TNM es el sistema de pronóstico más ampliamente aceptado, debido a su diseño relativamente sencillo y facilidad de uso (Montero and Patel 2015). La metástasis de ganglios linfáticos se considera el predictor más importante en la tasa de sobrevida, disminuyendo ésta cerca de un 50% cuando existe metástasis a nivel ganglionar (Grimm 2012). Se considera que en los casos de cáncer que provienen de una lesión potencialmente maligna, su curso clínico es menos agresivo en comparación con aquellos que surgen *de novo* (Feller y Lemmer 2012).

En Chile, en un estudio del Instituto Nacional del Cáncer se observó que la sobrevida del cáncer oral fue de 57% a los 5 años, disminuyendo a 46% a los 10 años. Al evaluar la sobrevida por estadíos, en pacientes diagnosticados en etapa I corresponde a 85,7% y disminuye a 50,6% para los pacientes diagnosticados en

etapa IV (Bórquez y cols. 2011). Al relacionar las curvas de sobrevida entre géneros, los hombres tendieron a tener sobrevida más corta que las mujeres y al relacionar con edad, pacientes jóvenes presentan una mayor sobrevida (Momares y cols 2014).

Carcinoma Verrucoso de Ackerman

El carcinoma verrucoso fue descrito por primera vez por Ackerman en 1948 como una forma especial de CEC bien diferenciado con características clínicas e histológicas particulares (Thompson 2006) . Es considerado como una neoplasia de crecimiento lento, con capacidad limitada de invadir y dar metástasis (Rekha y Angadi 2010; Thompson 2006). En cavidad oral, el CV representa solamente entre 2-12% de todas las neoplasias epiteliales (Rekha and Angadi 2010).

La cavidad oral es el sitio más prevalente de esta patología en cabeza y cuello, representando el 75% de los casos, y se localiza principalmente en encía y mucosa yugal (Rekha and Angadi 2010). Se presenta principalmente en pacientes de sexo masculino, de la sexta y séptima década de vida (Rekha and Angadi 2010; Thompson 2006; Walvekar y cols. 2009). El CV es de etiología desconocida y ha sido asociado al consumo de tabaco crónico en todas sus variedades y al virus papiloma humano (Alan y cols. 2015).

Histológicamente el CV se caracteriza por la presencia de un epitelio extremadamente engrosado, con papilas bulbosas que se invaginan hacia el estroma y superficie con marcada hiperparaqueratinización. La membrana basal se encuentra íntegra y se observan cambios inflamatorios crónicos en el conectivo subyacente (Adorno y cols. 2010).

Tiene un excelente pronóstico, con una tasa de supervivencia a los cinco años, en laringe de 85%-95%. El tratamiento es la escisión quirúrgica con láser o cirugía convencional. En casos de pacientes que no puedan ser sometidos a cirugía, se acepta la radioterapia como una alternativa de tratamiento (Thompson 2006).

Desórdenes potencialmente malignos orales

Según la clasificación de tumores publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2005, los tumores de la cavidad oral pueden ser tumores epiteliales malignos, benignos o lesiones epiteliales precursoras, junto a las cuales también se describen las condiciones precancerosas (Barnes y cols. 2005). Recientemente, en un taller del centro de colaboradores de la OMS en Reino Unido, se recomendó el término “desorden potencialmente maligno” (también es aceptable el término lesión potencialmente maligna) en lugar de “precanceroso” o “pre maligno”, de esta forma se transmite la idea de que no todas las lesiones y condiciones descritas bajo este término puede transformar en cáncer (Warnakulasuriya y cols. 2007). Así, entendemos como desorden potencialmente maligno aquel tejido morfológicamente alterado en que es más probable que el cáncer ocurra que en su contraparte aparentemente normal. Entre estas lesiones encontramos Leucoplasia , Eritroplasia, Queilitis actínica (QA), Liquen Plano Oral (LPO), Queratosis del paladar asociada a fumar invertido, Fibrosis submucosa y Lupus eritematoso discoide (Warnakulasuriya y cols. 2007).

Histológicamente estas lesiones pueden presentar distintos estados histopatológicos. La biopsia sigue siendo el procedimiento más aceptado para acceder al riesgo de transformación. La lesión es sometida a un examen microscópico, donde podemos encontrar desde una posible hiperqueratosis epitelial, hiperplasia y atrofia hasta displasia, carcinoma in situ y COCE superficial (Thompson 2006).

El término hiperqueratosis se utiliza comúnmente para designar cualquier engrosamiento excesivo del estrato córneo del epitelio (Neville y cols. 2009), según su localización intraoral específica, el epitelio puede ser no queratinizado (mucosa bucal, mucosa labial, piso de boca, paladar blando), ortoqueratizado (paladar duro, encía, mucosa alveolar, dorso de lengua) o paraqueratinizado (encía, mucosa alveolar, dorso lingual). La hiperplasia epitelial corresponde a un engrosamiento excesivo del estrato celular intermedio. Puede presentarse aisladamente o, más frecuentemente en asociación con hiperqueratosis. Tanto la hiperqueratosis como la hiperplasia epitelial suelen desarrollarse como respuesta a irritantes crónicos (Neville

y cols. 2009).

La displasia es un término histológico que define el cambio premaligno o cancerizable del epitelio, caracterizado por una combinación de alteraciones celulares y arquitectónicas, indicativos de un desorden de la maduración epitelial y una alteración de la proliferación celular. Estos cambios son observados en una transición gradual hacia la malignidad (Sapp y cols. 2005). Las alteraciones arquitectónicas y citológicas que podemos encontrar en una displasia se utilizan para su diagnóstico (Barnes L y cols. 2005; Neville B y cols. 2009; Regezi JA y cols. 2008; Speight PM 2007; Warnakulasuriya S y cols. 2008) **(Ver tabla 1)**.

Tabla 1: Criterios usados en el diagnóstico de displasia. (Warnakulasuriya y cols. 2008)

CAMBIOS ARQUITECTÓNICOS	CAMBIOS CELULARES
Estratificación epitelial irregular	Variación anormal del tamaño nuclear (anisonucleosis)
Perdida de polaridad de las células basales	Variación anormal de la forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
Hiperplasia de células basales	Variación anormal del tamaño celular (anisocitosis)
Papilas epiteliales en forma de gota	Variación anormal de la forma celular (pleomorfismo celular)
Aumento del número de figuras mitóticas	Aumento de la relación núcleo/citoplasma
Mitosis superficiales anormales	Aumento del tamaño nuclear
Queratinización prematura en células simples (disqueratosis)	Figuras mitóticas atípicas
Presencia de perlas de queratina en las papilas epiteliales	Aumento del número y tamaño de nucléolos Hiperchromasia.

El sistema de clasificación más ampliamente utilizado, que es ratificado por la OMS el 2005, distingue entre displasia leve, moderada, severa y carcinoma *in situ* (Speight 2007; Warnakulasuriya y cols. 2008). Se considera displasia leve a la perturbación de arquitectura limitada al estrato basal y parabasal del epitelio, displasia moderada las alteraciones se extienden al tercio medio del epitelio y displasia severa a través de más de dos tercios del epitelio. Cuando todo el grosor del epitelio está comprometido, desde el estrato basal a la superficie de la

mucosa, se habla de carcinoma *in situ* (Neville B y cols. 2009; Regezi JA y cols. 2008), el cual afecta a todo el espesor del epitelio, permaneciendo intacta la membrana basal epitelial, aquí la transformación maligna ha ocurrido, pero aún no está presente la invasión (Warnakulasuriya y cols. 2008). Resulta difícil distinguir entre displasia severa y carcinoma *in situ*, éste se diagnostica cuando los cambios displásicos están presentes en un grado muy intenso, o cuando hay una completa pérdida de estratificación epitelial (Lobos 1995). Cuando el tejido conjuntivo adyacente ya está invadido por epitelio displásico, se considerará un carcinoma de células escamosas (Sapp y cols. 2005; Speight 2007), de acuerdo al grado de diferenciación.

La severidad de la displasia se considera un factor de predicción de progresión de DPMO en relación a cáncer (Mehanna y cols. 2009; Warnakulasuriya y cols. 2011; Warnakulasuriya y cols. 2008), sin embargo, existen casos documentados de transformación maligna de displasia leve y regresión completa de displasia severa, lo que expone la insuficiencia de los esquemas actuales de clasificación de riesgo de DPMO, los que no logran diferenciar con precisión los DPMOs no progresivos de los progresivos a cáncer (Dionne y cols. 2015). Es importante mencionar que al suprimir el factor inductor, algunas formas de displasia leve revertirán, pudiendo el epitelio volver a la normalidad. No ocurre lo mismo con displasias moderadas a graves, aunque sí puede lograrse una progresión más lenta (Sapp y cols. 2005).

La incidencia y prevalencia de DPMO no se han reportado ampliamente, en las poblaciones estudiadas las tasas varían considerablemente. En el subcontinente indio la incidencia ha oscilado entre 0,6 / 1000 y 30,2 / 1,000 y la prevalencia entre 0,2%- 11,3% (Amarasinghe y cols. 2010). En Chile no se han realizado estudios que determinen la prevalencia de los DPMO y sólo se tienen antecedentes de estudios de prevalencia de lesiones de mucosa oral (LMO) en adultos mayores (Espinoza y cols. 2001; Cueto 2012), además de un estudio que evalúa prevalencia y características de lesiones de labio (Ochsenius y cols. 2003).

Los factores de riesgo de los DPMO son similares a los factores de riesgo del

COCE, sin embargo, una gran proporción de casos ocurren en la ausencia total de cualquier factor de riesgo identificable, sobre todo en los jóvenes afectados por estas enfermedades (Gillison 2004). Esto subraya nuestra comprensión incompleta de la etiología y la necesidad de nuevas investigaciones sobre los posibles factores predisponentes. El tratamiento de estas lesiones consiste a grandes rasgos en que, a menos que una lesión tenga características que obligan a una biopsia inmediata, los profesionales de la salud oral deberían eliminar las potenciales causas (tales como las fuentes de fricción) y volver a evaluar al paciente en 10 - 14 días (Duvvi y cols. 2006)

Leucoplasia

El término proviene del griego leuco= blanco; y plakos= placa. Fue utilizado por primera vez por E. Schwimmer en el año 1877 para identificar aquellas lesiones que se manifiestan clínicamente como placas blanquecinas. La definición no ha variado en los últimos años, en 1978 fue definida por la OMS como "Mancha o placa blanca que no puede ser eliminada por el raspado ni caracterizada clínica o histológicamente como ninguna otra enfermedad". Esta definición hace que el diagnóstico dependa de la exclusión de otras entidades (Dionne y cols. 2015; Neville y cols. 2009). El término es estrictamente clínico y no implica una alteración histopatológica (Neville y cols. 2009). Cuando se toma una biopsia, el término leucoplasia debe ser sustituido por el diagnóstico obtenido histológicamente (Van der Waal y cols. 1997). Aunque la leucoplasia no está asociado con un diagnóstico histopatológico específico, típicamente se considera ser un desorden potencialmente maligno; cuando se revisa el resultado de un gran número de lesiones leucoplásicas, la frecuencia de transformación en tumor maligno es mayor que el riesgo asociado con mucosa normal inalterada (Neville y cols. 2009).

El factor etiológico más común es el tabaquismo, sin embargo, también puede ocurrir en los no fumadores (Van der Waal 2014), la cesación de este hábito puede provocar la regresión o desaparición de la leucoplasia en cuestión de meses (Warnakulasuriya y cols. 2007).

La apariencia clínica de estas lesiones corresponde a una capa de queratina que al humedecerse se observa blanca, o una capa espinosa engrosada que enmascara la vascularización normal del tejido conectivo subyacente (Neville y cols. 2009). Puede presentarse en lesiones únicas o múltiples (Van der Waal y cols. 1997), pudiendo afectar cualquier parte de la cavidad oral (Yardimci y cols. 2014) con diferencias de distribución en todo el mundo, siendo la localización más frecuente la mucosa yugal, seguido del paladar duro, reborde alveolar y lengua (Neville y cols. 2009).

Dos variantes clínicas de leucoplasia han sido reconocidos: Leucoplasia homogénea, que corresponde a una lesión predominantemente blanca de apariencia delgada, plana, uniforme y suele ser asintomática y Leucoplasia no homogénea, que es lesión blanca y roja, conocida como eritroleucoplasia, que puede ser irregularmente plana (moteado), nodular, exofítica, papilar o verrugosa es decir adjetivo "no homogénea" es aplicable tanto al color y la textura (Axéll y cols. 1996), éstas se asocian a menudo con dolor o malestar localizado (Van der Waal y cols. 1997).

Los aspectos histopatológicos pueden variar desde atrofia del epitelio, hiperplasia con o sin hiperqueratosis (siendo la hiperplasia el diagnóstico más común), displasia, presentándose esta en un 1%-30% de los casos (Reibel 2003), carcinoma in situ o CEC (Van der Waal y cols. 1997). En estos casos el diagnóstico de leucoplasia debe ser sustituido por el obtenido histológicamente (Van der Waal y cols. 1997).

Se ha informado que la prevalencia de leucoplasia varía entre 1% y 5% (Axéll y cols. 1996; Bánóczy y cols. 2001; Petti 2003) en la mayoría de los estudios, reportándose prevalencias más altas en poblaciones específicas. Una incidencia anual es de 4.1/1000 en hombres y 0.7/1000 en mujeres. (Nagao y cols. 2005). Su tasa de transformación maligna anual varía de 2% a 3% (Van der Waal 2014). Aunque puede ocurrir a cualquier edad, a menudo se produce en individuos menores de 40 años (Greer 2006), presentándose en mayor cantidad en hombres que en mujeres, con una relación 3:1. Se presenta seis veces más en fumadores que entre

no fumadores (Van der Waal 2009).

El pronóstico se asocia con características que pueden aumentar del riesgo de transformación maligna. Estas son: 1.- género femenino; 2.- duración de la leucoplasia; 3.- leucoplasia en no fumadores (leucoplasia idiopática); 4.-ubicación en piso de la boca y/o lengua; 5.- Tamaño > 200 mm² ; 6.-forma no homogénea; 7.- presencia de *C. albicans*; 8.- presencia de displasia epitelial (Van der Waal 2009).

Eritroplasia

Se define como una placa roja que no puede ser caracterizada como otra enfermedad definible (Dionne y cols. 2015; Pindborg y cols. 1997). Su etiopatogenia es desconocida (Reichart y Philipsen 2005), sin embargo, el consumo de tabaco y alcohol son posibles factores etiológicos (Hashibe y cols. 2000). Otros factores asociados son la dieta, infecciones virales y factores genéticos.

Clínicamente la lesión típica es menor de 1,5 cm (Reichart y Philipsen 2005), suele ser única y las zonas más comúnmente afectadas son paladar blando, piso de boca y mucosa yugal (Reichart y Philipsen 2005; Van der Waal 2010). Histológicamente se encuentra displasia en casi todos los casos (Reibel 2003; Yardimci y cols. 2014).

Las cifras de prevalencia sólo están disponibles a partir de estudios en el sur y sudeste de Asia y varían entre 0.02% y 0,83% (Reichart y Philipsen 2005; Zain y cols. 1997). La tasa de transformación maligna es muy alta y varía del 14% al 50%, por lo que necesita ser tratada con prontitud (Reichart y Philipsen 2005; Van der Waal 2010). Se produce principalmente en sexo masculino y personas de mediana y avanzada edad (Yardimci y cols. 2014).

Queilitis Actínica

Es un desorden potencialmente maligno del labio causado por la exposición a radiación solar (Yardimci y cols. 2014). Comúnmente se ve en la superficie del labio inferior. Presenta eritema y edema en las primeras etapas de la enfermedad; leucoplasia, eritroleucoplasia, áreas inflamatorias y fisuras lineales se pueden

presentar en las últimas etapas (Yardimci y cols. 2014).

Histopatológicamente se puede encontrar hiperplasia, acantosis o atrofia del epitelio, engrosamiento de la capa de queratina, y/o displasia, que puede variar de leve a severa. Además de estos cambios epiteliales, en el tejido conectivo se observa degeneración de las fibras de colágeno, conocidas como elastosis solar (de Santana Sarmiento y cols. 2014).

Se informó que la prevalencia en los agricultores en una zona semiárida de Brasil fue de 16,7% (Martins-Filho y cols. 2011). La enfermedad se presenta principalmente en hombres (Dufresne and Curlin 1997). La tasa de transformación maligna se ha estimado que varía desde 1,4% a 36% en un intervalo de 1 a 30 años (Vieira y cols. 2012). El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia para evaluar el grado de displasia.

Liquen Plano Oral

Desorden mucocutáneo de origen inmunológico, que puede afectar piel, mucosa oral, mucosa genital, cuero cabelludo y uñas (Ismail y cols. 2007). Su etiología sólo se entiende parcialmente en la mayoría de los casos, se han asociado factores psicosomáticos como estrés y ansiedad, se cree que su mecanismo de acción es una reacción de hipersensibilidad tipo IV (celular o retardada) (Nico y cols. 2011).

Clínicamente se manifiesta en forma de lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas con gran respuesta de linfocitos T en el tejido conjuntivo subyacente (Sapp y cols. 2005). Puede afectar cualquier parte de la mucosa oral, pero las zonas más comúnmente afectadas son dorso de lengua, mucosa yugal y encía (Ismail y cols. 2007). El LPO se puede presentar como seis tipos incluyendo papular, reticular, en placa, atrófico, erosivo y bulloso (Farhi and Dupin 2010). El tipo más común es el patrón reticular que presentan estrías blancas conocidas como "estrías de Wickham". Por lo general, las lesiones se presentan de forma simétrica, bilateral y asintomática. Tanto el patrón atrófico y erosivo se asocia generalmente con una sensación de ardor y dolor que ve agravada por el trauma y alimentos

calientes, picantes o ácidos (Ismail y cols. 2007).

Características histológicas incluyen la degeneración licuefactiva de las células basales, queratinocitos apoptóticos conocidos como cuerpos de Civatte, infiltrado homogéneo de los linfocitos en un patrón denso, similar a una banda a lo largo de la interfaz epitelio-tejido conjuntivo, citología normal de maduración del epitelio, crestas epiteliales en diente de sierra e hiperqueratosis (Parashar 2011).

La prevalencia varía de 0,5% a 3% (Farhi and Dupin 2010). Se presenta principalmente en el sexo femenino y la edad de aparición suele ser entre la tercera y sexta década (Edwards and Kelsch 2002; Farhi and Dupin 2010).

Aunque existe controversia en cuanto a la naturaleza potencialmente maligna de LPO (Lodi y cols. 2005; van der Meij y cols. 2007), en la actualidad es generalmente aceptado que el liquen es un DPMO (Van der Waal 2014; Warnakulasuriya y cols. 2007). La tasa a tasa anual de transformación maligna es probablemente menor de 0,5% y al parecer puede ocurrir en todos los tipos clínicos de LPO (Dionne y cols. 2015; Gandolfo y cols. 2004; van der Waal 2009), aunque se describe un mayor riesgo en las formas erosivas y atróficas y en casos de lesiones de borde lateral de la lengua (Edwards and Kelsch 2002). El mecanismo exacto que conduce a la malignidad no se conoce, pero se cree que la microambiente inflamatorio crónico en el LPO podría causar daños en el ADN fundamental que en el tiempo resulta en el desarrollo del cáncer (Georgakopoulou y cols. 2012).

El manejo clínico en los distintos tipos de LPO requiere la realización de biopsia, tanto para establecer el diagnóstico de las lesiones como por el potencial maligno que estas pueden presentar. Los pacientes con LPO asintomáticos pueden ser seguidos sin tratamiento, en cambio, si hay algún síntoma y/o riesgo potencial maligno, las lesiones se deben tratar y controlar. Se han reportado tratamiento con corticoides tópicos y sistémicos, para bajar la inflamación y el prurito (Parashar 2011; Radwan-Oczko 2013; Scully y Carrozzo 2008).

En resumen, DPMO es un grupo de patologías que en conjunto son de interés, en el año 1977 Pindborg señaló que “desde el punto de vista de la salud pública, las patologías con la más alta prioridad deberían ser las más peligrosas (cáncer y lesiones potencialmente malignas)”, lo que concuerda con las lesiones seleccionadas para este estudio. Es necesario tener presente esto durante la atención clínica, para así ayudar a la detección precoz para prolongar la vida del paciente. Los datos sobre estas patologías deben ser proporcionados por estudios actualizados de prevalencia y características de estas lesiones, para cuantificar la necesidad de atención, tratamiento y controles de los pacientes. Por esta razón se considera la necesidad de estudiar la frecuencia, características clínicas e histopatológicas de DPMO, COCE y CV.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Las lesiones potencialmente malignas se presentan con mayor frecuencia que las lesiones malignas de cavidad oral en los pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Universidad de Chile entre los años 2005-2015.

Objetivo general.

Describir frecuencia, características clínicas e histopatológicas de pacientes diagnosticados con lesiones potencialmente malignas, carcinoma oral de células escamosas y carcinoma verrucoso de la cavidad oral, atendidos en la Clínica de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2005-2015.

Objetivos específicos.

- Determinar frecuencia de DPMO, COCE y CV de cavidad oral según sexo y rango de edad, en pacientes en estudio.
- Describir las características de hábito tabáquico y consumo de alcohol para cada diagnóstico de DPMO, COCE y CV de cavidad oral, en pacientes en estudio.
- Describir las características clínicas DPMO, COCE y CV de cavidad oral, en pacientes en estudio.
- Determinar frecuencia de cada diagnóstico histopatológico según su respectivo diagnóstico clínico, en pacientes en estudio.
- Describir la sobrevida global de los pacientes con COCE y CV en estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Estudio de tipo descriptivo. El diseño de este estudio será de tipo observacional, de corte transversal.

Descripción de la muestra:

Corresponde a un muestreo de tipo no probabilístico, por conveniencia. A partir del total de pacientes registrados en la base de datos de la Clínica de Medicina Oral (ex Servicio de Diagnóstico) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (FOUCH), se seleccionaron aquellos pacientes atendidos en el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Octubre de 2015, que cumplieron con criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

Se incluyó en este estudio a pacientes con diagnóstico clínico de Leucoplasia, Eritroplasia, Queilitis actínica y/o Liquen plano oral, evaluados por especialistas en Patología Bucomaxilofacial. Además, fueron incluidos todos los pacientes atendidos en la Clínica que tuvieron diagnósticos histopatológicos de Carcinoma oral de células escamosas y Carcinoma Verrucoso.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio pacientes cuyas fichas carecieron de información clínica básica (RUT, edad, género). También fueron eliminados de este estudio los casos que tenían diagnóstico clínico de algunas de las lesiones mencionadas, pero que no fueron compatibles con el diagnóstico histológico.

Recolección de datos:

Los datos fueron obtenidos en base a la revisión de las fichas clínicas (Anexo n°1) de los pacientes seleccionados. Para aquellos pacientes en que se realizó biopsia, pero su informe histopatológico no estaba anexado a la ficha clínica, se solicitaron dichos diagnósticos al Servicio de Anatomía Patológica de la FOUCH. Cabe destacar que sólo se solicitaron diagnósticos histopatológicos de pacientes que habían sido atendidos en la CMO seleccionados en esta muestra. No se

solicitaron datos de pacientes atendidos en lugares externos a la clínica. Para obtener la información de sobrevivencia de los pacientes con diagnóstico de COCE y CV se utilizó el RUT registrado en las fichas clínicas, consignando datos de defunción con fecha y causa de muerte, a través del Registro Civil.

Los datos recolectados fueron incluidos en una base de datos Excel® de acuerdo a las siguientes variables: Nombre, Edad, Sexo, Diagnóstico clínico, Diagnóstico histopatológico, Antecedentes médicos personales, Antecedentes familiares de cáncer, Hábito tabáquico, Consumo de alcohol, Sintomatología, Tiempo de evolución, Tipo de lesión fundamental, Localización, Tamaño, Número de lesiones, Superficie, Bordes, Límites, Color, Tiempo de sobrevivencia de pacientes con cáncer, Causa de muerte de pacientes fallecidos por cáncer.

Variables estudiadas:

Edad: Edad de los pacientes en años, para su análisis se calculó promedio (\bar{X}) y desviación estándar (DS).

Sexo: Hombre o mujer.

Diagnóstico clínico: Para una presentación más ordenada y un mejor análisis de los datos, se agruparon los diagnósticos de la siguiente forma:

- **DPMO** (En este estudio el término desorden potencialmente maligno se usó como sinónimo de lesión potencialmente maligna) Este grupo compuesto por diagnósticos de Leucoplasia, Eritroplasia, Queilitis Actínica y Liquefación oral, de acuerdo a Warnakulasuriya y cols. 2007.
- **Neoplasias malignas:** Aquí se agruparon los diagnósticos de Carcinoma oral de células escamosas y Carcinoma Verrucoso.

Diagnósticos histopatológico: Fueron obtenidos de los Informes histopatológicos, los diagnósticos analizados en este estudio correspondieron a: Hiperplasia e Hiperqueratosis, Hipermelanogénesis, Compatible con LPO, Displasia leve con posible LPO, Displasia leve, Displasia moderada, Displasia severa, COCE, COCE bien diferenciado, COCE moderadamente diferenciado, COCE pobremente diferenciado, Carcinoma Verrucoso.

Antecedentes médicos personales: Según lo registrado en la ficha clínica se clasificó a cada paciente como: Sano o Enfermo. Se describió la frecuencia de las

siguientes enfermedades: Hipertensión, Diabetes, Depresión, Cáncer, por ser las más prevalentes encontradas en esta muestra. Otras patologías fueron agrupadas bajo el nombre de “Otras”.

Antecedentes familiares de cáncer: Se clasificó como “Si” a aquellos pacientes que tenían antecedentes familiares de cáncer y como “No” a aquellos que no tenían.

Hábito tabáquico: Se clasificó a los pacientes como fumadores basado en los criterios recomendados por la American Cancer Society, que define como fumador al individuo que ha fumado cigarrillos durante los 6 meses previos a la encuesta, los individuos que relataron haber sido fumadores en un periodo anterior se clasificaron como ex – fumadores. Se utilizó el Índice de Brinkman (N° de cigarrillos al día x cantidad de años) (Brinkman y cols. 1972), para clasificar a los pacientes como fumadores leves o pesados, donde se consideró fumador leve a quienes fumaban 1-399 cigarrillos y fumador pesado a más de 400 cigarrillos.

Consumo de alcohol: se clasificó como consumidor a aquellos que relataron consumir alcohol con alguna frecuencia, y no consume a aquellos que no relataron consumir alcohol.

Sintomatología: Se clasificó como sintomático o asintomático, considerando como sintomático cualquier molestia o dolor que relatada por el paciente.

Tiempo de evolución: Se consideró el tiempo que el paciente relató presentar la lesión, clasificando este tiempo como 0-1 años ó Mayor a 1 año. En los casos en que el paciente desconocía el inicio de la lesión y en los casos en que esta fue un hallazgo durante el examen, se clasificó como desconocido.

Tipo de lesión fundamental: Placa, Úlcera, Erosión, Atrofia, Tumor, Otra (Costra y queratosis), según lo consignado en la descripción de la lesión en la ficha clínica.

Localización: Lengua (incluyendo aquí borde de lengua, cara dorsal y ventral), mucosa (incluye mucosa yugal, cara interna de labio, fondo de vestíbulo), paladar (incluye paladar duro y blando), encía (incluye encía propiamente tal y reborde alveolar), piso de boca y labio (se consideró el bermellón del labio inferior).

Tamaño: Se clasificó como lesiones menores a dos centímetros y lesiones de 2 o más centímetros.

Número de lesiones: Se clasificó como lesiones únicas, múltiples o bilaterales.

Superficie: Homogénea, No homogénea, Verrucosa, según como fue descrita la

superficie en la ficha clínica.

Bordes: Irregulares, Netos, Solevados, Indurados, según lo descrito en la ficha.

Límites: Definidos, no definidos, según lo descrito en la ficha.

Color: Blanca, roja, blanca y roja, otro, según lo descrito en la ficha.

Tiempo de sobrevida de pacientes con cáncer: Se obtuvo la fecha de muerte de los pacientes del Registro Civil de Chile y se calculó su sobrevida en meses a partir de la fecha del diagnóstico.

Causa de muerte de pacientes fallecidos por cáncer: Se obtuvo el certificado de defunción con causa de muerte de los pacientes fallecidos, desde el Registro civil.

Para la cada una de estas variables se utilizó el término “Sin datos” para referirse a los casos en que no se contó con la información por no estar completa esta variable en la ficha clínica.

Análisis estadístico:

Los datos recolectados en la base de datos fueron analizados mediante estadística descriptiva para caracterizar la muestra. Los análisis descriptivos cuantitativos se expresaron como promedio y desviación estándar. Se realizó un análisis exploratorio de los datos mediante análisis de normalidad de la curva a través de la prueba de Shapiro Wilk.

Además, se utilizó pruebas de *t-student*, *chi-cuadrado* (X^2) y *ANOVA* para analizar diferencias significativas entre las distintas variables del estudio. Se consideró que existen diferencias significativas si *p-value* <0,05. Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas mediante en software Stata 11.0.

Aspectos éticos: Este estudio está adscrito al proyecto FONDECYT N° 11140281 que fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (Anexo N°5). Toda información respecto a los pacientes de este estudio se mantuvo en absoluta confidencialidad y respeta los principios de la declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos. La información

utilizada se basó en fichas que pacientes que previamente firmaron un consentimiento informado. En caso de menores de edad el consentimiento fue firmado por el adulto responsable del menor.

De acuerdo a los protocolos de atención sugeridos por la OMS, se indica biopsia a todos los pacientes con diagnóstico clínico de leucoplasia, eritroplasia, COCE y CV. En la atención a los pacientes con estos diagnósticos, además de indicarles la importancia de la realización de biopsias, se controla factores de riesgo asociados.

Los pacientes atendidos en la CMO, desde el año 2006, son incorporados en una base de datos Excel y además se realiza registro fotográfico en la primera consulta y en controles. Los pacientes atendidos firman un consentimiento informado antes de la realización del registro fotográfico. (Anexo n° 3)

Los pacientes que fueron diagnosticados desde el 2014 con COCE y CV, a través del convenio establecido por la Facultad de Odontología, fueron derivados al Instituto Nacional del Cáncer, con atención multidisciplinaria y preferente.

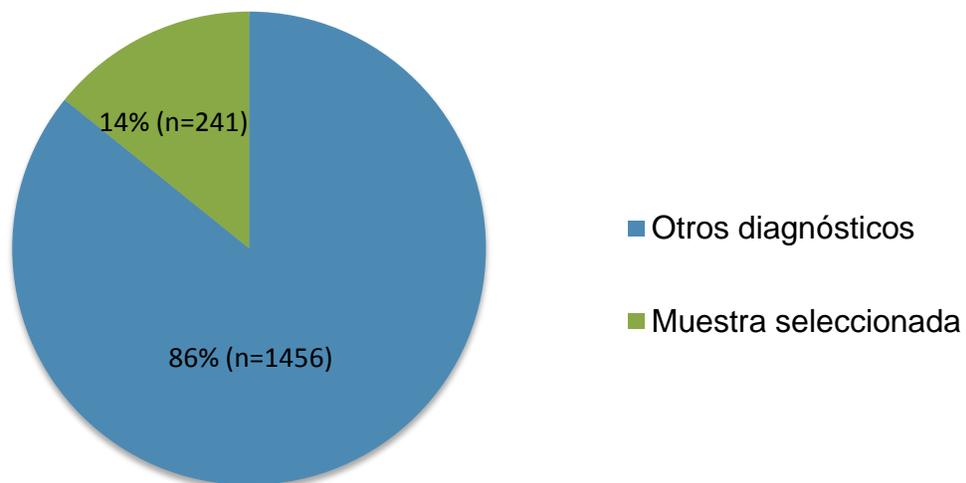
RESULTADOS

Análisis global

De un total de 1697 pacientes evaluados en la Clínica de Medicina Oral (CMO) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile (FOUCH) en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Octubre de 2015, luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión se obtuvo una muestra de 241 pacientes con diagnóstico clínico de Leucoplasia, Eritroplasia, Queilitis actínica, Liquen plano oral, Carcinoma oral de células escamosas y Carcinoma verrucoso.

La muestra seleccionada (n= 241) correspondió al 14,2% del total de pacientes atendidos en la CMO (**Gráfico 1**) y estuvo compuesta por 145 mujeres (60,2%) y 96 hombres (39,8%), con un promedio de edad de 57,7 años (DS:15,03).

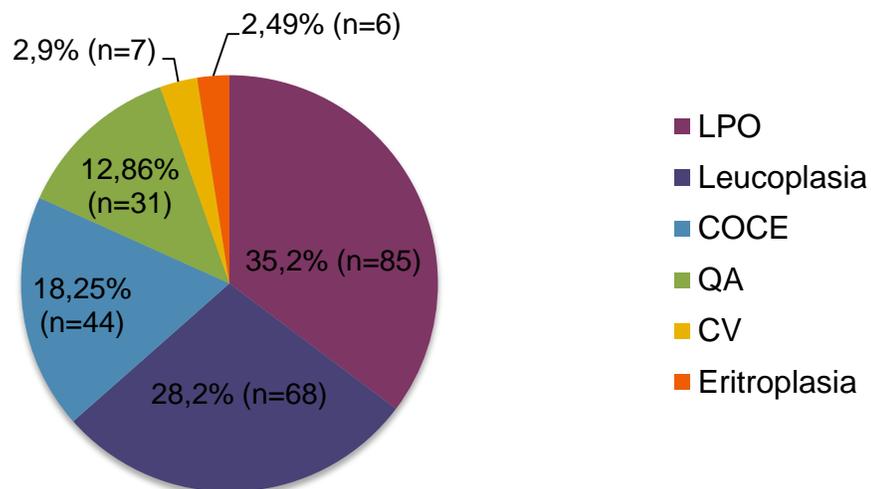
Gráfico 1. Porcentaje de desórdenes potencialmente malignos y malignos respecto al total de pacientes atendidos en CMO en periodo en estudio.



Prevalencia de desórdenes potencialmente malignos y malignos de cavidad oral según sexo, edad, antecedentes sistémicos y hábitos.

En el **gráfico 2** se describe la distribución de diagnósticos de la muestra en estudio (n=241). De estos 241 pacientes, 190 correspondieron a DPMO y 51 a neoplasias malignas. Específicamente, LPO correspondió al 35,2% (n=85), 28,2% (n=68) a Leucoplasia, 18,25% (n=31) a QA, 2,49% (n=6) a Eritroplasia, 12,86% (n=44) a COCE y 2,9% (n=7) correspondió a CV.

Gráfico 2. Distribución de porcentajes de desórdenes potencialmente malignos y malignos, de la muestra en estudio.



En la **tabla 2** se presentan las características según sexo y edad del grupo de DPMO en estudio. La muestra está compuesta mayormente por mujeres (63%, n=119). La edad presentó un rango que fluctuó entre los 15 y 88 años, con un promedio de 55 años (DS:14,07). La edad promedio en mujeres fue de 57,53 y hombres 51,75, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.0041).

En leucoplasia, el 51% (n=35) fueron mujeres y 49% (n=33) hombres, la edad en el grupo es de 55,12 años, el promedio en mujeres es de 62 años y en hombres de 49 años, con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0001).

Los diagnósticos de eritroplasia correspondieron predominantemente a hombres 67% (n=4), y el promedio de edad fue de 47,33 años. En QA 61% fueron hombres (n=19) y el promedio de edad fue 57,06 años. En LPO 82% correspondió a mujeres (n=70) y el promedio de edad de fue 55,52 años.

En la muestra con neoplasias malignas, la edad presentó un rango que fluctuó entre los 31 y 94 años, con un promedio de 66,33 años (DS:15,65), la edad promedio fue mayor en mujeres con un promedio de 70 años y los hombres 63 años ($p=0,1474$). Del total de diagnósticos de neoplasias malignas, el 51% (n=26) correspondió a mujeres. En COCE, el 55% (n=24) fue diagnosticado en hombres y 45% (n=20) en mujeres. El promedio de edad en COCE fue 64,27 años. En CV el 86% (n=6) correspondió a mujeres y el promedio de edad al diagnóstico fue de 79 años.

Tabla 2. Distribución de la muestra según edad y sexo.

	Mujeres		Hombres		Total	
	n (%)	\bar{X} (DS)	n (%)	\bar{X} (DS)	n (%)	\bar{X} (DS)
Leucoplasia	35 (51)	61,6(13,4)*	33(49)	48,7(9,5)	68(100)	55,12(13,3)
Eritroplasia	2(33,3)	42(7,07)	4(66,7)	50(4,2)	6(100)	47,33(6,2)
QA	12(38,7)	55,8(11,8)	19(61,3)	58(13,5)	31(100)	57,06(12,7)
LPO	70(82,4)	56,5(14,7)	15(17,6)	51(17,96)	85(100)	55,52(15,4)
COCE	20(45)	66,6(18,8)	24(55)	62(12,6)	44(100)	64,27(15,7)
CV	6(86)	79(8,4)	1(14)	81	7(100)	79

\bar{X} : Promedio Edad

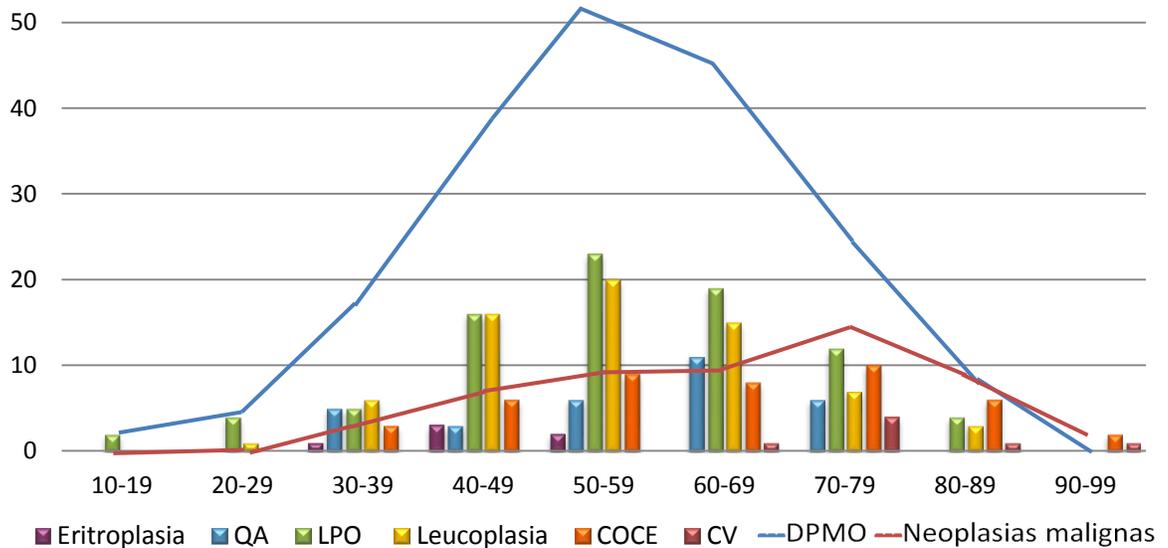
* $p<0,05$

DS: Desviación estándar

En el **gráfico 3** se observa la frecuencia de cada DPMO y neoplasia maligna según rangos de edad. Los diagnósticos de DPMO se concentran entre los 50 y 59 años, correspondiendo al 27% de los casos (n=51). La mayor frecuencia de leucoplasia y LPO se presentaron entre los 50-59 años (n=20, 29% y n=23 27%), en eritroplasia entre 40-49 años (n=3 50%) y en QA entre 60-69 años (n=11, 35,5%).

En cuanto a la distribución según rango etario tanto para COCE como para CV, los diagnósticos se concentraron entre los 70-79 años, específicamente en COCE un 93% (n=41) de los pacientes fueron mayores de 45 años.

Gráfico 3. Distribución por rango de edad de los pacientes con DPMO y neoplasias malignas.



En cuanto a los antecedentes sistémicos de la muestra en estudio, el 60,5% (n=115) del grupo con DPMO presentaba alguna patología sistémica al momento del diagnóstico. La enfermedad más prevalente fue hipertensión arterial (34%, n=54), seguido de diabetes con 13,2% (n=25). Entre los DPMO, el mayor porcentaje de pacientes con patología sistémica fue LPO con 67% (n=57) presentando diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de los grupos ($p=0,011$), siendo la depresión la patología más prevalente (13%, n=11). En el grupo de pacientes con neoplasias malignas, el 27% (n=14) presentó hipertensión arterial.

Entre los antecedentes médicos familiares en DPMO, el 23% (n=44) tenía antecedentes de cáncer, mientras que en el grupo de neoplasias malignas sólo el 11,8% (n=6). **(Tabla 3).**

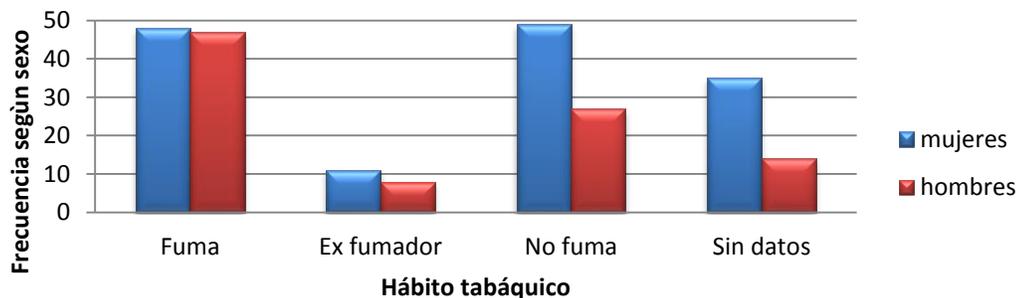
Tabla 3. Antecedentes sistémicos personales y familiares del grupo en estudio.

	Leucoplasia n=68 n(%)	Eritroplasia n=6 n(%)	QA n=31 n(%)	LPO n=85 n(%)	COCE n=44 n(%)	CV n=7 n(%)
Antecedentes personales*						
Sano	25 (36,7)	5 (83,3)	12(38,7)	20(23,5)	14(31,8)	0
Hipertenso	21 (30,8)	1 (16,7)	9 (29)	33(38,8)	10(22,7)	4 (57,1)
Diabético	9 (13,2)	0	4 (12,9)	12(14,1)	1 (2,3)	0
Depresión	2 (2,9)	0	2 (6,5)	11(12,9)	1 (2,3)	0
Cáncer	2 (2,9)	0	1 (3,2)	4 (4,7)	4 (9,1)	0
Otros	16 (22,5)	0	9 (29)	23 (27)	12(27,3)	1 (14,3)
Sin datos	4 (5,9)	0	1 (3,2)	8 (9,4)	6 (13,6)	2 (28,6)
Antecedentes familiares de cáncer						
Si	16 (22,5)	2 (33,3)	7 (22,6)	19(22,3)	6 (13,6)	0
No	43 (63,2)	4 (66,7)	21(67,7)	54(63,5)	28(63,6)	4 (57,1)
Sin datos	7 (10,3)	0	3 (9,6)	12(14,1)	10(22,7)	3 (42,9)

*En Antecedentes personales, algunos pacientes presentaron más de una enfermedad.

En el **gráfico 4** vemos que según sexo, el 34% (n=49) de las mujeres y el 28% (n=27) de los hombres no presentaban hábito tabáquico. Respecto al total de fumadores, el 33% (n=48) de las mujeres fumaba y hombres el 49% (n=47).

Gráfico 4. Distribución del hábito tabáquico según sexo en la muestra en estudio.



Respecto a la distribución de hábitos de consumo de tabaco y alcohol, podemos ver en la **tabla 4** que la mayor parte de los pacientes con DPMO son fumadores (42% n=80), siendo la leucoplasia el grupo que presenta más fumadores con un 68% (p=0,0001) comparado con los otros grupos. La mayoría de los sujetos con DPMO eran fumadores leves (26%, n=49), a diferencia del grupo Leucoplasia donde el 37% (n=25) es fumador pesado (p=0,0001).

Al comparar el hábito tabáquico en el grupo de neoplasias malignas, los porcentajes de fumadores y no fumadores fueron similares (29% n=15 y 31% n=16 respectivamente), sin embargo, en el 25% (n=13) no se contó con esta información. COCE presentó un 34% (n= 15) de pacientes fumadores.

En cuanto al consumo de alcohol, en el grupo de DPMO la mayor parte de pacientes relató no beber alcohol (35% n=66) y en el grupo de neoplasias malignas la mayor parte de pacientes relata que si bebe alcohol (35% n=18). El mayor porcentaje de pacientes que bebe alcohol está en el grupo de QA (42%, n=13) y en segundo el COCE (39% n=17)(p=0,498).

Tabla 4. Porcentaje de pacientes en estudio según tabaco y alcohol.

	Leucoplasia		Eritroplasia		QA		LPO		COCE		CV	
	N=68		N=6		n=31		n=85		n=44		n=7	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tabaco												
Si	46	(67,6)*	4	(67)	6	(19)	24	(28)	15	(34,09)	0	
Leve*	21	(30,9)	3	(50)	5	(16,1)	20	(23,5)	7	(15,9)	0	
Pesado*	25	(36,8)*	1	(16,7)	1	(3,2)	4	(4,7)	8	(18)	0	
No	14	(20)	1	(17)	16	(52)	31	(37)	14	(32)	2	(29)
Ex fumador	2	(3)	1	(17)	3	(10)	6	(7)	6	(14)	1	(14)
Sin datos	6	(9)	0		6	(19)	24	(28)	9	(21)	4	(57)
Alcohol												
Si	24	(35,29)	2	(33,33)	13	(41,9)	23	(27,06)	17	(38,64)	1	(14)
No	21	(31)	3	(50)	11	(35)	31	(36,5)	13	(29)	2	(29)
Sin datos	23	(34)	1	(17)	7	(23)	31	(36,5)	14	(32)	4	(57)
Tabaco y alcohol asociado												
	16	(23,5)	2	(33,3)	4	(12,9)	9	(10,6)	9	(20,5)	0	

*índice de Brinkman. (Brinkman y cols. 1972)

*p<0,05

Características clínicas de desórdenes potencialmente malignos y malignos de cavidad oral en estudio.

En la **tabla 5** podemos ver que la mayoría de los DPMO fueron asintomáticos (45%, n=85), salvo el grupo de LPO que presentó sintomatología en 56% (n=48%) de los casos. En el 55% (n=105) del total de DPMO, el tiempo de evolución de la lesión fue desconocido, salvo el grupo LPO que presentó en el 40% (n=34) de los casos, un tiempo de evolución menor o igual a 1 año.

En cuanto a la apariencia clínica, 66% (n=125) de los DPMO se presentó como una placa y la localización más frecuente fue mucosa (39%, n=74%), seguido de lengua (35% n=66) y encía (22%, n=42). Específicamente, el grupo de Leucoplasia se localizó principalmente en encía (43%, n=29), Eritroplasia en lengua (50%, n=3) y LPO en mucosa (73%, n=62).

Predominan en DPMO lesiones únicas (37%, n=70), excepto LPO que fue múltiple en el 55% (n=47) de los casos. La información sobre la superficie y límites de las lesiones no fueron descritas en un 59% (n=113) y 83% (n=157) de los casos respectivamente, aun así, 12% del grupo DPMO presentó límites definidos (n=23). El 44% (n=83) de las lesiones fue de coloración blanquecina, seguido de blanco y rojo juntos (23%, n=43). Tanto leucoplasia como eritroplasia presentaron un tamaño menor a 2 cm (43% n= 29 y 33% n=2, respectivamente).

En el grupo de neoplasias malignas, un 63% (n=32) presentó sintomatología, la que solía corresponder a molestias asociadas a la lesión. El tiempo de evolución fue menor o igual a 1 año en el 78% (n=40) de los casos. El 65% (n= 33) se presentó como una úlcera y el 27% (n=14) como un tumor. En cuanto a localización, el 39% (n=20) se presentó en encía, 35% (n=18) en lengua, y 20% (n=10) en paladar. Específicamente el COCE se localizó principalmente en encía (40%, n=18), seguido de lengua (39%, n=17), mientras que CV se localizó en igual proporción en mucosa y paladar (43%, n=3). La superficie en COCE se presentó no homogénea en el 34% (n=16) de los casos, mientras que en el 86%

(n=6) de CV fue verrucosa. El color de las lesiones en COCE correspondió principalmente a rojo (32%, n=14).

El 98% (n=50) de las lesiones de neoplasias malignas eran únicas, los bordes fueron irregulares en un 51% (n=26) y en un 27% (n=14) de los casos se describió induración. Las lesiones fueron principalmente mayores a 2 cm (57%, n=29) y los límites fueron definidos en el 22% (n=11). Un 65% (n=33) de los casos no se describió esta característica.

Tabla 5. Características clínico-patológicas de la muestra en estudio.

	Leucoplasia	Eritroplasia	QA	LPO	COCE	CV
	N=68	N=6	n=31	n=85	n=44	n=7
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sintomatología						
Asintomático	48 (70,6)	4 (67)	14 (45)	19 (22)	11 (25)	2 (29)
Sintomático	13 (19,1)	2 (33)	11 (35)	48 (56)	29 (65)	3(42)
Sin dato	7 (10,3)	0	6 (19)	18 (21)	4 (9)	2 (29)
Tiempo de evolución						
Desconocido	43 (63,2)	3 (50)	19 (69)	40 (47)	35 (80)	5 (71)
0 a 1 año	15 (22,1)	2 (33)	7 (23)	34 (40)	3 (7)	0
>a 1 año	10 (14,7)	1 (17)	5 (16)	11 (13)	6 (13)	2 (29)
Tipo de lesión*						
Placa	62 (91,2)	6 (100)	0	57 (67)	6 (14)	2 (27)
Úlcera	0	0	5 (2)	6 (7)	30 (68)	3 (43)
Erosión	1 (1,5)	0	5 (2)	31 (36)	2 (4)	0
Atrofia	1 (1,5)	2 (33)	20 (65)	11 (13)	0	0
Tumor	5 (7,4)	0	0	0	11 (25)	2 (43)
Otra	0	0	9 (26)	2 (2)	5 (11)	0
Sin dato	1 (1,5)	0	0	6 (7)	0	0
Localización*						
Lengua	26 (38,2)	3 (50)	0	37 (44)	17 (39)	1(14)
Paladar	4 (5,8)	2 (33)	0	5 (6)	7 (16)	3 (42,9)
Mucosa	11 (16,2)	1 (17)	0	62 (72,9)	5 (11,4)	3 (42,9)
Encía	29 (42,6)	1 (17)	0	12 (18,9)	18 (40,9)	2(29)

Piso de boca	4 (5,8)	0	0	2 (2)	4 (9)	1(14)
Labio	0	0	31(100)	0	1 (2)	0
Número*						
Única	51 (75)	4 (67)	No aplica	16 (19)	44 (100)	6 (86)
Múltiple	16 (24)	1 (17)		47 (55,3)	0	1 (14)
Bilateral	2 (3)	1 (17)		43 (50,6)	0	0
Superficie						
Homogénea	17 (25)	2 (33)	No aplica	2 (3,5)	3 (7)	0
No homogénea	11 (16)	0		1 (1)	15 (34)	0
Verrucosa	12 (18)	0		0	2 (4)	6 (86)
Sin dato	28 (41)	4 (67)		81 (95)	24 (55)	1 (14)
Bordes*						
Indurados	1 (1)	0	No aplica	No aplica	14 (32)	0
Regulares	6 (9)	0			2 (4)	0
Irregulares	9 (13)	0			23 (52,3)	3 (42,9)
Sin dato	53 (78)	6 (100)			16 (36)	4 (57,1)
Tamaño						
<2 cm	29 (43)	2(33)	No aplica	No aplica	7 (16)	0
2 o más cm	12 (18)	0			24 (55)	5 (71)
Sin dato	27 (40)	4 (67)			13 (29)	2 (29)
Color						
Blanca	56 (82)	0	4 (13)	23 (27)	8 (18)	4 (57,1)
Roja	0	6 (100)	4 (13)	8 (9)	14 (31,8)	0
Blanca y roja	5 (7)	0	0	38 (45)	8 (18)	2 (29)
Otros	0	0	5 (15)	1 (1)	3 (7)	0
Sin dato	7 (10)	0	18 (58)	16 (18)	14 (32)	1 (14)
Límites						
Definidos	18 (26)	2 (33)	1 (3)	2 (2)	8 (18)	3 (43)
No definidos	5 (7)	1 (17)	1 (3)	2 (2)	6 (14)	1 (14)
Sin dato	44 (65)	3 (50)	29 (94)	81 (95)	30 (68)	3 (43)

*En las características Tipo de lesión, Localización, Número y Bordes, algunos pacientes presentaron más de una variable.

Diagnósticos clínicos e histopatológicos de la muestra en estudio.

Los diagnósticos histológicos de DPMO fueron consistentes con el diagnóstico clínico en el 97%. En cinco casos las lesiones presentaron más de una biopsia en distintos años, en estos casos se consideraron ambos diagnósticos.

Del total de biopsias realizadas al unir los grupos de leucoplasia y eritroplasia (n=45), el 51% de ellas presentó displasia, siendo leve la más prevalente (31%) y 4% presentó diagnóstico histopatológico de COCE.

Con respecto a los casos de LPO el 38% (n=32) presentó biopsia, de los cuales el 75% (n=24) fue compatible histológicamente con LPO, 6% (n=2) correspondió a displasia leve con posible LPO, 9% (n=3) a displasia leve y 9% (n=3) tuvo diagnósticos de hiperqueratosis e hiperplasia epitelial.

De las lesiones diagnosticadas como DPMO, el 59% (n=112) no presentó biopsia, el principal motivo correspondió a que los pacientes no asistieron a controles (24%, n=45), el 16% (n=30) correspondió a pacientes que respondieron bien a tratamientos, esto en el caso de LPO y QA, donde se indicó utilización de protector labial y uso de corticoides. En el 9% (n=17) no se indicó biopsia ya que los diagnósticos fueron clínicos, esto ocurrió en los grupos QA (45%, n=14) y LPO (15%, n=13), el 6% (n=11) del total continúa en control clínico de las lesiones.

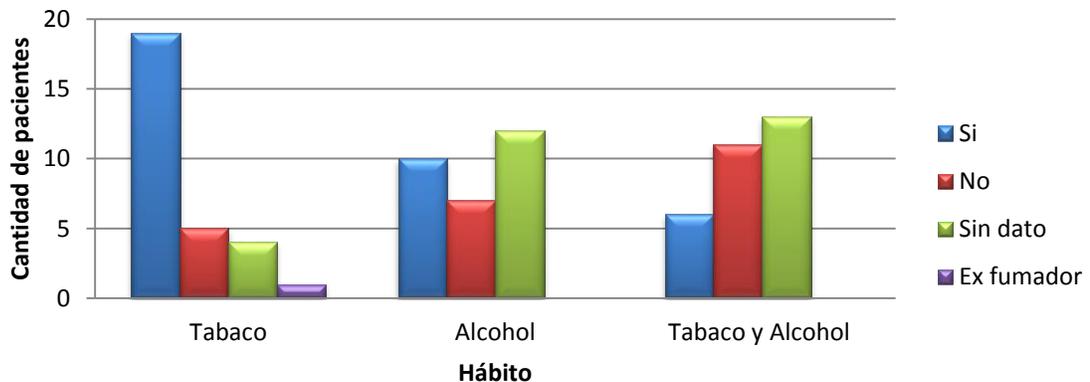
Del total de pacientes con diagnóstico clínico de neoplasia maligna, un 96% (n=49), correspondió histológicamente a carcinoma, el 4% (n=2) restante correspondió a un caso de Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis y un caso a displasia leve, ambos tenían diagnóstico clínico de COCE. El grado de diferenciación en el momento del diagnóstico fue: bien diferenciado en la mayoría de los casos con un 48% (n=20), 29% (n=12) moderadamente diferenciado, 5% pobremente diferenciado (n=2) y 14% (n=6) no tenía dato de nivel de diferenciación. El 78% (n=7) de los diagnósticos clínicos de CV se correspondió histológicamente (**ver tabla 6**).

Tabla 6. Diagnósticos clínicos e histopatológicos, de la muestra en estudio.

Diagnósticos histopatológicos	Diagnósticos Clínicos					
	Leucoplasia n=43	Eritroplasia n=2	QA n=1	LPO n=32	COCE n=42	CV n=9
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-Hiperplasia/ Hiperqueratosis	18 (42)	2 (100)		3 (9)	1(2,4)	
-Hipermelanogénesis			1(3,2)			
-Compatible con LPO				24 (75)		
-Displasia leve c/posible LPO				2 (6,3)		
-Displasia leve	14 (32,6)			3 (9,4)	1 (2,4)	
-Displasia moderada	7 (16,3)					
-Displasia severa	2 (4,7)					
-COCE					6(14,4)	1(11,1)
-COCE bien diferenciado	2 (4,7)				20(47,6)	1(11,1)
-COCE moderadamente					12(28,6)	
-COCE pobremente					2 (4,8)	
-CV						7(77,8)

En el grupo de pacientes que presentaron displasia (n=29) se encontró asociación con hábito de tabáquico en un 66% (n=19) y con consumo de alcohol en el 35% (n=10) (**Gráfico 4**)

Gráfico 4. Distribución del hábito tabáquico y consumo de alcohol en casos de displasia de la muestra en estudio.

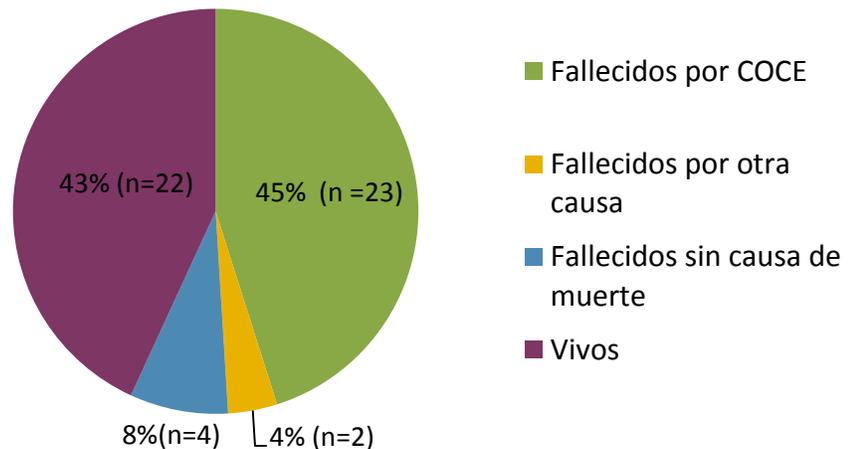


Sobrevida global de pacientes con neoplasias malignas de la muestra en estudio.

En el **gráfico 5** podemos ver que del total 51 pacientes con neoplasias malignas sólo un 43% (n=22) está vivo.

Del total de pacientes fallecidos, 45% (n=23) falleció por COCE, 4% (n=2) falleció por otras causas y en 8% (n=4) no se contó con la información de causa de muerte.

Gráfico 5. Distribución de pacientes en estudio con carcinoma oral de células escamosas según sobrevida y causa de muerte entre el 2005-2010.



Se evaluó la sobrevida de 37 pacientes con neoplasias malignas, sin considerar a los pacientes que se encuentran vivos y fueron diagnosticados entre 2011-2015 (n=14) pues el tiempo es menor a 5 años.

En la **tabla 7** podemos ver que el 40,5% (n=15) falleció antes de los 2 años a partir de la fecha del diagnóstico y el 21,6% (n=8) falleció entre 2- 5 años. La sobrevida mayor a 5 años fue de 38% (n=14), específicamente, para COCE fue de 38,7% (n=12) y para CV fue 33,3% (n=2). El tiempo medio de sobrevida fue 3,6 años para pacientes con neoplasias malignas en estudio.

Tabla 7. Sobrevida Global de pacientes con neoplasias malignas de muestra.

	COCE n=31		CV n=6		Total neoplasias malignas n= 37	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sobrevida						
<2 años	13	(41,9)	2	(33,3)	15	(40,5)
2 a 5 años	6	(19,3)	2	(33,3)	8	(21,6)
>5 años	12	(38,7)	2	(33,3)	14	(38)

Según sexo, la sobrevida a los 5 años fue de 35% (n=7) en mujeres y 41,2% (n=7) en hombres, en COCE correspondió a 36% y 41% respectivamente y en CV 33,3% en mujeres, no fue posible evaluar la sobrevida en hombre en CV.

Según edad, la sobrevida en un único paciente menor de 45 años fue mayor a 9 años. El grupo entre 45-60 años presentó promedio de sobrevida de 4,5 años (DS:2,6), con una sobrevida a los cinco años de un 50%. Por último, el grupo de mayores de 60 años, presentó en promedio una sobrevida de 3,2 años (DS:8,9) y a los cinco años de 29,2%.

DISCUSIÓN

La escasez de investigación sobre el perfil de la población afectada por DPMO y neoplasias malignas motivó la realización de este estudio, cuyo objetivo fue describir la frecuencia, características clínicas e histopatológicas de pacientes diagnosticados con DPMO y neoplasias malignas en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile entre los años 2005-2015.

En relación al total de pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Oral en el periodo en estudio, la frecuencia de DPMO fue de 11,2%, coincidiendo con los valores reportados que varían entre un 0,2% y 13,7%, (Amarasinghe y cols. 2010). En este grupo destaca la prevalencia de LPO con un 5%, correspondiendo al DPMO más prevalente (DeRossi y Ciarrocca 2005; Napier y cols. 2003; Warnakulasuriya y cols. 2011). La frecuencia de Leucoplasia, Eritroplasia y QA, concordaron con la literatura (Axéll y cols. 1996; Bánóczy y cols. 2001; Cebeci y cols. 2009; Hashibe y cols. 2000; Kumar y cols. 2015; Markopoulos y cols. 2004; Ochsenius y cols. 2003; Petti 20039; Reichart y Philipsen 2005; Zain y cols. 1997). COCE tuvo una frecuencia de 2,6%, fue la tercera patología más frecuentemente diagnosticada entre los pacientes de este estudio. La alta frecuencia encontrada de COCE en este estudio podría deberse a que las lesiones estén siendo derivadas y/o diagnosticadas en etapas tardías, lo que perjudica directamente al paciente tanto por su pronóstico como por su tratamiento, el que tiende a ser más agresivo sobre todo si lo comparamos con el tratamiento de un DPMO. Por otro lado, la baja frecuencia encontrada del CV 0,4%, coincide con la baja prevalencia reportada por otros autores (Rekha y Angadi 2010).

En cuanto a la distribución por sexo, un 63% del total de DPMO correspondió a mujeres y sólo un 37% a hombres. En leucoplasia también predominaron las mujeres este resultado contrasta con lo reportado a nivel mundial, en donde se ha descrito mayor prevalencia en hombres tanto para DPMO como para leucoplasia (Chung y cols. 2005; Dietrich y cols. 2004; Kumar y cols. 2015; Lee y cols. 2006; Nair y cols. 2012). Esta diferencia podría explicarse por el mayor porcentaje de mujeres que formaron parte de la muestra de este estudio, lo que podría deberse a la mayor preocupación por parte de las mujeres por su salud

oral. También podrían influir los cambios en el estilo de vida que han experimentado las mujeres en los últimos años, presentando un mayor consumo de tabaco, el que se reportó que aumentó de un 20,1% en 2012 a un 22,2% el 2014 según el último informe de SENDA 2015. Además es importante mencionar que se ha reportado que la presencia de leucoplasia en mujeres presenta un mayor riesgo de transformación maligna en comparación a las lesiones presentadas por hombres, la explicación de esta diferencia es desconocida (Warnakulasuriya y Ariyawardana 2015), sin embargo, es necesario tenerlo en cuenta al momento de controlar lesiones en mujeres. Eritroplasia y QA se presentaron principalmente en hombres, con proporciones similares a lo reportado por otros autores (Chung y cols. 2005; Ochsenius y cols. 2003; Reichart 2000). Se ha reportado que la menor prevalencia en mujeres podría deberse a que el uso de lápiz labial corresponda a un factor de protección (Zini y cols 2010). En LPO, al igual que en otros estudios, las mujeres fueron más afectadas (Edwards y Kelsch 2002; Eisen y cols. 2005; Espinoza y cols. 2001; Farhi y Dupin 2010), sin embargo, aún no existe una explicación para esta diferencia por género (Espinoza y cols. 2001). COCE se presentó en un 55% en hombres, esto ha sido explicado por la mayor exposición que presentan los hombre a factores de riesgo como tabaco y alcohol (Johnson y cols. 2011). CV se presentó principalmente en mujeres a diferencia de los reportado por otros estudios que indican que el CV afecta principalmente a hombres (Oliveira y cols. 2006; Rekha and Angadi 2010), posiblemente estas diferencias se deban a la exposición a factores de riesgo que pueden presentar los pacientes en este estudio.

En cuanto a edad, la mayor prevalencia de DPMO se presentó entre la quinta y séptima década, y un 87% de los pacientes fue mayor de 40 años, esto coincide con lo publicado por otros autores (Hassona y cols. 2014). La edad en mujeres fue significativamente mayor que la de hombres, tanto en DPMO como en Leucoplasia. En leucoplasia, el promedio de edad fue 55,12 años y el mayor porcentaje estuvo en la sexta década, Eritroplasia se presentó mayormente en la quinta década, QA en la séptima década y LPO entre la quinta y séptima década, edades que concordaron con lo reportado por otros autores (Bascones-Ilundain y cols. 2006; Dietrich y cols. 2004; Gabriel y cols. 2004; Markopoulos y cols. 2004;

Neville y cols. 2009; Ochsenius y cols. 2003). COCE se concentró entre la sexta y octava década, y un 93% de los pacientes fue mayor de 45 años. En CV el mayor número de diagnósticos ocurrió en la octava década estas edades también coinciden con lo reportado en la literatura (Capdeville 2005; Candau-Alvarez y cols. 2014; Oliveira y cols. 2006; Rojas-Alcayaga y cols. 2010; Rekha y Angadi 2010). Podemos ver que en general DPMO se presenta en pacientes más jóvenes en comparación a COCE y CV, esto coincide con lo reportado en otros estudios y se podría explicar por la posible progresión hacia malignidad que tendrían la mayoría de estas lesiones durante el tiempo principalmente por la acumulación de daño genético, incluso algunos autores han reportado a la edad como un factor de riesgo para COCE (Zini y cols 2010), se ha visto que personas de mayor edad son más propensas a una transformación maligna de DPMO y a su vez más susceptibles al cáncer, debido posiblemente a la disminución de su inmunidad y la acumulación de daño por exposición a factores de riesgo (Castelo-Branco y Soveral 2013).

Respecto a enfermedades sistémicas, un 61% de la muestra presentó alguna enfermedad sistémica y un porcentaje no menor estaba en tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico. Se encontró en los pacientes con LPO un mayor número de pacientes enfermos, con una diferencia significativa respecto a otros DPMO y también un mayor porcentaje de depresión, esto está de acuerdo con la literatura, en donde se ha visto que los factores psicológicos juegan un papel importante en la evolución de LPO (García-Pola and Cerero-Lapiedra 1998; García-Pola and Huerta 2000; Rödstrom y cols. 2001).

En DPMO la mayor parte de los pacientes fue fumador, lo que concuerda con otros estudios que han reportado una fuerte asociación entre consumo de tabaco y desarrollo de estas lesiones, debido al rol del tabaco como factor de riesgo (Van der Waal 2014; Zain y cols. 1999). El consumo de tabaco por sexo fue de 49% en hombres y 33% en mujeres. Este dato difiere de lo reportado por estudios de otros países en donde se ha visto un menor consumo en mujeres, lo que podría influir en los altos porcentajes de lesiones en mujeres en este estudio, principalmente aquellas lesiones en que el tabaco presenta un factor de riesgo. A

nivel histológico un porcentaje importante de pacientes con displasia fue fumador, en comparación a aquellos que no presentaron displasia, esto podría estar relacionado con el efecto que presenta el tabaco como factor de riesgo para alteraciones epiteliales en estos tipos de lesiones.

En este estudio los pacientes con diagnóstico de leucoplasia fueron quienes presentaron el mayor porcentaje de fumadores y también el mayor porcentaje de fumadores pesados, presentando una diferencia significativa con respecto a otros DPMO, lo que se relaciona con lo descrito en la literatura, en donde se ha reportado que estas lesiones se presentan seis veces más en fumadores que no fumadores (Van der Waal 2009) y los pacientes fumadores tendrían una mayor probabilidad de presentar leucoplasia (Espinoza y cols. 2001). Es importante mencionar que en cuanto al riesgo de transformación maligna de la leucoplasia, se ha reportado que la presencia de leucoplasia en pacientes no fumadores (leucoplasia idiopática) es un factor de riesgo de transformación (Scully 2014; van der Waal 2009; 2010), por lo que es fundamental controlar y/o biopsiar las lesiones en este grupo de pacientes.

En COCE se encontró que el antecedente de tabaquismo estaba presente en el 34% de los pacientes, lo que es menor a otros estudios donde se ha visto mayor asociación entre cáncer y tabaquismo, sin embargo, en este estudio tuvimos un 21% de pacientes con COCE sin información sobre este hábito, lo que podría influir en estos resultados. Se ha visto que un bajo porcentaje de pacientes desarrollan COCE sin presentar hábito tabáquico, principalmente mujeres de edad avanzada, en donde posiblemente influirían otros factores de riesgo como infecciones virales oncogénicas y deficiencias nutricionales (Jonhson 2001). A pesar de que se ha demostrado que el tabaco es un factor de riesgo para cáncer (De Stafani y cols 1998), el problema de la adicción al tabaco se está extendiendo, sobre todo en los países en desarrollo, pero por desgracia, la conciencia de los pacientes es insuficiente y la gran mayoría de los pacientes no interrumpe el hábito (Starzyńska y cols. 2014). Según la OMS, Chile presenta el consumo de tabaco más alto de Latinoamérica, que representa 41% de la población adulta (OPS 2013) y según el último informe del SENDA del año 2015, se ha visto que la

población adolescente está fumando más que antes, aumentado su prevalencia de consumo de 6,4% en 2012 a un 8,4% en 2014, por lo que es probable que a futuro estas lesiones comiencen a encontrarse en pacientes más jóvenes.

Respecto a las características clínicas, la mayoría de los DPMO fueron asintomáticas y un gran porcentaje de las lesiones presentaron un tiempo de evolución desconocido. Estos hallazgos podrían implicar que la mayoría de los pacientes no están conscientes de la presencia de sus lesiones (por el carácter asintomático de éstas) y, por lo tanto, para mejorar el diagnóstico se debe estimular estrategias educacionales de autoexamen. En COCE un 65% de los casos las lesiones fueron sintomáticas, esto concuerda con lo relatado en la literatura, donde señalan que es poco común diagnosticar cáncer oral, en especial COCE en una etapa asintomática (van der Waal and Scully 2011). Que DPMO haya sido principalmente asintomáticos y COCE sintomático, se podría explicar por la posible evolución de las lesiones, ya que se ha reportado que las lesiones inicialmente suelen ser asintomáticas, pero en estados avanzados comienzan a comprometer estructuras y comienzan a presentar sintomatología. El dolor del cáncer es también una preocupación de salud pública ya que afecta directamente la calidad de vida y limita la función normal, más aún si consideramos que el dolor lleva a la ansiedad y la depresión (Viet y Schmidt 2012).

La mayoría de los DPMO se presentaron como placa blanca, lo que podría deberse al gran número de LPO y leucoplasias diagnosticadas. En cuanto al tamaño de las lesiones, mayoritariamente se presentaron menores a dos centímetros, se ha visto que la presencia de un tamaño mayor a 2 cm es un factor de riesgo de transformación maligna (Scully 2014; van der Waal 2009; 2010; Warnakulasuriya y Ariyawardana 2015). En COCE las formas clínicas más frecuentes fueron úlcera, seguida de tumor y predominó el tamaño igual o mayor a dos centímetros, lo que podría implicar que estas lesiones están en un estado más avanzado.

Es importante considerar que el pronóstico de estas lesiones depende de la etapa (estadio) en que ésta se encuentra, y el sistema de pronóstico más usado es el TNM, el que considera el tamaño del tumor principal entre sus factores, por lo que al presentar COCE en este estudio un promedio de tamaño mayor a dos

centímetros, esto influye considerablemente en el pronóstico que estas lesiones tendrán. Esto a su vez se asocia a que estas lesiones son diagnosticadas tardíamente, cuando su aspecto clínico es muy característico de una neoplasia. En el mundo 50% de los casos de COCE se diagnostican de forma tardía (Van der Waal 2013) cifra que aumenta en Chile, donde se ha visto que un 78,9% es diagnosticado en un estadio avanzado (Bórquez y cols. 2011).

El sitio anatómico más afectado en DPMO fue mucosa, lo que se explica por el mayor porcentaje de pacientes con LPO en la muestra y su localización preferente en mucosa, en concordancia con la literatura (Eisen y cols. 2005). En leucoplasia el sitio más afectado fue encía, seguido de lengua y mucosa, lo que se relaciona con lo reportado por un estudio realizado en Brasil (Dantas y cols. 2009), sin embargo, otros estudios reportan como localización frecuente la cara interna de mejilla (Cebeci y cols. 2009). En eritroplasia el sitio más afectado fue lengua (50%), lo que difiere a lo publicado por Reichart y Philipsen donde las principales localizaciones fueron paladar y piso de boca, encontrando que la lengua estaba afectada en raras ocasiones (Reichart y Philipsen 2005).

Los sitios más afectados en COCE fueron encía (40%) y lengua (39%), lo que coincide con la mayor frecuencia en lengua reportada en la literatura (Siegel y cols. 2015). Este hallazgo es de gran relevancia si consideramos, que se ha reportado que COCE en encía presenta una temprana invasión ósea asociada con un aumento significativo de metástasis ganglionar y peor supervivencia (Lubek y cols. 2011) y según lo descrito por Rusthoven y cols en 2008, la localización en lengua presenta menor sobrevida al ser comparada con otros sitios, debido a que la metástasis a nódulos linfáticos cervicales se produce con más frecuencia (Sano y cols. 2007). Esto es aún más crítico si recordamos que el compromiso ganglionar es considerado hasta el momento, el predictor más importante en sobrevida (Grimm 2012; Sano y cols. 2007; Süslü y cols. 2013) la que disminuye cerca de un 50% en presencia de metástasis ganglionar (Grimm 2012; Sano y cols. 2007). Respecto al riesgo de otras localizaciones, el piso de boca lleva un riesgo significativo y un peor pronóstico en comparación con otros subsitios orales, las razones biológicas de esto no se ha explicado aún (Pentenero y cols 2011;

Sessions y cols. 2000). Se ha visto que en COCE, la localización del tumor primario se relaciona con el estadio de diagnóstico, lo que podría deberse a la autopercepción del paciente y su capacidad de detectar la lesión, en donde labio y mucosa son las localizaciones que favorecen su detección temprana (Gomez y cols. 2009). Interesante destacar que en este estudio encía y lengua fueron los sitios más frecuentes para COCE y Leucoplasia, lo que podría sugerir una posible relación entre ambas, ya que se estima que alrededor del 50% de COCE se podrían desarrollar sobre la base de leucoplasias (Kaczmarek 2004; Kruk-Zagajewska y Wierzbicka 2003), lo mismo ocurre al observar que tanto eritroplasia como COCE comparten como localización lengua, ya que la eritroplasia está asociada generalmente con algún grado de displasia, por lo que tendría mucho sentido que compartan localización. Estas semejanzas son muy importantes en la prevención del cáncer oral, ya que indican que posiblemente las lesiones de COCE han evolucionado a partir de DPMO previos, por lo que es necesario controlar estas lesiones en etapas iniciales. La localización más común de CV fue mucosa y paladar, lo que coincide con lo reportado en otros estudios (Huang y cols. 2009; Rekha y Angadi 2010).

Otras características, como descripción de superficie, bordes y límites de las lesiones, fueron descritas con muy baja frecuencia en las fichas clínicas de los pacientes, por lo que no nos permitió un análisis en mayor profundidad, siendo esta una de las limitaciones de este estudio, dejando en evidencia que estas características fueron poco relevantes para los clínicos durante el proceso de diagnóstico de los pacientes de este estudio. Sin embargo, es importante conocer que según el tipo de superficie que presente leucoplasia esta se asocia con un mayor riesgo de transformación maligna, particularmente el tipo no homogéneo, junto con la presencia de un componente eritematoso (eritroleucoplasia), esta es una característica importante a considerar tanto en la selección de la zona de la biopsia, como para conocer el riesgo de estas lesiones (Warnakulasuriya 2015).

Al revisar los diagnósticos histopatológicos, prácticamente la totalidad de ellos se relacionaron con el diagnóstico clínico, lo se explica por haber sido hecha

la evaluación clínica por especialistas en Patología y Medicina Oral de la CMO. En leucoplasia, el mayor porcentaje de diagnósticos correspondió a displasia (54%), lo que representa un número mayor a los reportados en estudios donde se ha visto que solamente el 20% del total de leucoplasias presenta displasia, esto podría significar que gran porcentaje de las sospechas clínicas de leucoplasia en la CMO eran leucoplasias verdaderas y no lesiones que pudieran estar asociadas a factores irritantes, además correspondieron a un diagnóstico precoz, por lo que queda en evidencia la importancia de realizar una biopsia en estas lesiones. Si bien, conocer la presencia de displasia en los casos de DPMO es importante ya que se asocia al riesgo de transformación maligna (Lee y cols. 2000; Schepman y cols. 1998; Warnakulasuriya y cols. 2008), es necesario considerar que lesiones aparentemente no displásicas también pueden convertirse en cáncer ocasionalmente (Brennan y cols. 2007).

Se han reportado casos de COCE que inicialmente han presentado hiperqueratosis sin displasia (Schepman y cols 1998; van der Waal 2014), esto podría ocurrir por una transformación maligna de la lesión durante su evolución o porque inicialmente la biopsia no haya sido tomada de un sector representativo o con displasia, lo que hace realmente importante un buen diagnóstico clínico e indicar seguimiento de las lesiones aunque el diagnóstico sea hiperqueratosis sobre todo si pesquizamos factores de riesgo.

En LPO un porcentaje de los diagnósticos correspondió a displasia en posible LPO, el cual es aún un término un poco confuso debido a que la transformación maligna de LPO es aún controversial, sin embargo, actualmente existe una mayor aceptación del tema (Hsue y cols. 2007; Roosaar y cols. 2006; van der Meij y cols. 2007; van der Waal 2009), lo que hace que sea congruente el que ocurran cambios displásicos epiteliales en LPO (Van der Waal 2009). Las variedades atrófica y erosiva de LPO son conocidas por representar la mayoría de los casos de transformación maligna de LPO a COCE (Braun y Massa 2015). La falta de conocimiento respecto al potencial maligno del LPO, hace que en ocasiones no tenga el seguimiento que estas lesiones requieren, lo que dificulta prevenir realmente su transformación maligna. En el futuro es necesario mejorar la

correlación clínico-histopatológica en el diagnóstico junto a un mejor seguimiento de los pacientes con LPO.

En este estudio, desde el punto de vista histopatológico, encontramos más COCE que displasias, lo que podría corresponder a un diagnóstico tardío de las lesiones, esto puede ser debido a que, en especial las leucoplasias y eritroplasias, que son asintomáticas, están pasando desapercibidas por un gran número de odontólogos y/o no se está realizando biopsias en estas lesiones en el momento oportuno. Para revertir esta situación es necesaria la implementación de programas de diagnóstico precoz; junto con mejorar el acceso a la atención odontológica para los pacientes. Por su parte en COCE, el diagnóstico histopatológico más frecuente fue bien diferenciado, lo que coincide con el reporte de otros autores (Momares y cols. 2014; Montoro y cols. 2008; Sánchez y cols. 2006). En COCE, en un 95% los diagnósticos clínicos se relacionaron con los histopatológicos, esto implica que COCE se está diagnosticando clínicamente, sin embargo, el problema es que se diagnostica en etapas tardías cuando debería ser en etapas con cambios *in situ* idealmente. Además no hay suficiente conocimiento en la población general respecto al cáncer oral, por lo que se pesquisa cuando la lesión ya se encuentra en una etapa sintomática o como hallazgo clínico, que habitualmente implica lesiones de tamaños mayores a 3-4 cms, por lo que su TNM es mayor y peor su pronóstico.

En cuanto a la sobrevida para COCE esta fue de solo un 39% a los cinco años, que es inferior a otros resultados publicados. Al comparar este estudio con otros reportes a nivel nacional, encontramos que Capdeville y cols. reportaron una sobrevida que varía entre 49% y 100% a los cinco años, dependiendo del estadio al momento del diagnóstico (Capdeville 2005); otros autores reportaron una sobrevida que varía entre el 46 - 58,4% a los cinco años (Arriagada y cols. 2010; Bórquez y cols. 2011 ; Momares y cols. 2014). La diferencia entre estas cifras podría deberse a que en general estos estudios fueron hechos en institutos o clínicas donde los pacientes están bajo tratamiento, lo que mejora la sobrevida, mientras que en este estudio los pacientes no tuvieron seguimiento posterior al diagnóstico, por lo que es posible que algunos de ellos no hayan realizado

tratamiento, también puede influir que en algunos de estos estudios se hayan considerado otros tipos de cáncer de cavidad oral o que el TNM de los pacientes al momento del diagnóstico haya sido menor. En este estudio no contamos con datos de TNM de los pacientes, esto también dificulta una real comparación de la sobrevida en relación a otros estudios. A nivel internacional también se observan cifras de sobrevida más altas que la encontrada en este estudio, esta diferencia se puede asociar a la existencia de un diagnóstico tardío por desconocimiento por parte del paciente y del clínico que deriva tardíamente y una falta de acceso y controles en la atención odontológica, en comparación con otros países. Además podrían afectar diferencias genéticas y medio ambientales exclusivas de cada población. Al observar la sobrevida a cinco años según sexo, podemos ver que la sobrevida de mujeres es menor (36%) que para hombres (41%), esto no concuerda con la literatura, donde se ha visto que mujeres presentan mayor sobrevida que hombres (Vallecillo y cols. 2007). Se observó que a menor edad los pacientes tuvieron mayor tiempo de sobrevida, lo que se relaciona con lo reportado por otros autores (Momares y cols. 2014).

Al realizar una comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los que se han reportado en otros estudios es importante considerar diversos aspectos para evaluar si los resultados son o no comparables. Entre estos aspectos se encuentran los componentes geográficos y culturales de la muestra, ya que se ha visto en estudios de prevalencia de DPMO y cáncer oral, que poblaciones de Asia presentan mayores prevalencias de estas patologías asociado a un mayor número de factores de riesgo presentes en los hábitos de esta población, además de diferencias genéticas. También es importante considerar que al elegir un estudio para comparar este debe tener una muestra representativa de la población.

Los resultados del presente estudio representan a la población de pacientes atendidos CMO, en donde los consultantes correspondieron mayoritariamente a mujeres, situación que difiere de la población general, lo que influye en estos resultados y al ser una clínica exclusivamente de Medicina oral, la prevalencia de patologías no es totalmente extrapolable a la población general de Santiago o de

Chile. Una de las principales limitaciones del presente estudio es que los datos fueron recogidos de una ficha clínica realizada por un grupo heterogéneo de especialistas en el área, lo que no nos permite tener certeza de que los datos se han registrado con el mismo criterio en todos los casos. Además, como limitación de cualquier estudio descriptivo, está la imposibilidad de identificar relaciones causales entre las variables que hemos estudiado, puesto que estas fueron medidas simultáneamente. Por otra parte, la falta de registro adecuado en las fichas clínicas generó la pérdida de información relevante para un análisis más detallado, esto se ve reflejado principalmente en que algunas características clínicas de los pacientes, como tipo de límites, bordes y superficies de las lesiones, que no pudieron ser analizadas debido al alto porcentaje de fichas en que no se mencionan. Existió un gran número de pacientes que fueron diagnosticados clínicamente con DPMO y que posteriormente no asistieron a los controles clínicos, lo que no permitió realizar una biopsia en casos en que esta era necesaria, teniendo como consecuencia la pérdida de información para este estudio, además del riesgo que esto implica para el paciente. Al no haber contado con los datos de TNM de los pacientes no pudimos hacer un análisis asociativo del pronóstico, lo que también es una limitación de este estudio.

A pesar de estas limitaciones, destacamos la importancia de tener un análisis de frecuencia y características de DPMO, COCE y CV de los pacientes atendidos en la CMO, ya que no existen a nivel nacional estudios que establezcan la prevalencia de DPMO ni CV. Además, hay pocas clínicas especializadas en patología oral en el país en donde se puedan realizar estudios como este. Por otra parte, los estudios sobre COCE, en su gran mayoría correspondieron a estudios retrospectivos con datos de hospitales o clínicas, y no existen estudios a nivel nacional. Respecto a la relevancia clínica de los resultados podemos mencionar que esta información es de gran utilidad para valorar el estado de salud de la población que acude a la CMO de la FOUCH y determinar sus necesidades, además de la relevancia de su funcionamiento en la Facultad, sobre todo si consideramos que no existe el cargo de Patólogo oral en Hospital, por lo que esta clínica es una valiosa alternativa para la evaluación de estos pacientes que no tienen una adecuada evaluación en el sistema público. También puede permitir

que otros estudios tomen como referencia estos resultados y que profundicen tanto en cuanto a su etiología como a factores involucrados en los hallazgos epidemiológicos.

Si bien el porcentaje de cáncer oral reportado en Chile es bajo (aunque no tenemos certeza porque no hay estudios a nivel nacional, solo poblacional), la principal importancia clínica de estudiar los DPMO y neoplasias malignas, se asocia con la alta mortalidad que existe en Chile por el cáncer oral, y una morbilidad que ha aumentado de 2,3 puntos desde 1969 a 2002 (Riera y Martínez 2005), por lo que si queremos modificar estas cifras y a futuro tener una menor prevalencia de neoplasias malignas orales, es necesario comenzar por conocer nuestra realidad en cuanto a frecuencia y características de cada patología e incentivar los controles de estos pacientes y se requiere con urgencia tomar medidas para promoción, prevención y diagnóstico precoz de estas lesiones. Es necesaria la pesquisa de estas lesiones por parte no sólo del cirujano dentista, sino también otros profesionales de la salud, los que deben poseer el conocimiento necesario para identificarlas y saber derivar oportunamente con el especialista. El auto-examen oral debe ser incentivado como parte integral de las políticas de salud, ya que se trata de un procedimiento de bajo costo y no invasivo. El Cirujano dentista debe tener especial cuidado en examinar a los pacientes de alto riesgo (mayores de 45, fumadores y bebedores de alcohol) y también la evaluación de los sitios orales de alto riesgo. También es importante que el paciente una vez diagnosticado, comprenda la relevancia de asistir a controles por la implicancia que estas lesiones tienen como potencialmente malignas. Un registro clínico adecuado es necesario, para evitar la pérdida de datos importantes en futuros estudios y porque nos permitirán una adecuada evaluación del paciente y su correcto diagnóstico.

CONCLUSIONES

La frecuencia de DPMO correspondió al 11,2% en relación al total de pacientes atendidos en la CMO. Específicamente la frecuencia de LPO fue 5%, leucoplasia fue 4%, queilitis actínica 1,8%, eritroplasia 0,35%, respecto al total de pacientes. Por su parte COCE correspondió al 2,6% y CV a 0,4% del total de pacientes.

Los pacientes diagnosticados con DPMO son principalmente mujeres y los diagnósticos se concentraron entre la quinta y séptima década. Lo mismo ocurrió en leucoplasia y LPO en donde también se encontraron mayormente mujeres, en cambio los diagnósticos de QA y eritroplasia correspondieron principalmente a hombres. La edad promedio de diagnóstico de DPMO y leucoplasia fue significativamente mayor en mujeres que hombres. Los pacientes diagnosticados con COCE son mayormente hombres y los diagnósticos se concentraron entre la sexta y octava década. Los pacientes diagnosticados con CV correspondieron mayormente a mujeres y los rangos de edad fueron similares a COCE.

La mayor parte de los pacientes con DPMO fueron fumadores. Sólo el grupo de leucoplasia presentó un porcentaje significativamente mayor de pacientes fumadores y fumadores pesados, en relación al resto de los DPMO. El consumo de alcohol fue mayor en pacientes con COCE que en pacientes con DPMO, sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

LPO presentó un porcentaje significativamente mayor de pacientes enfermos que el resto de DPMO. También presentó el mayor porcentaje de pacientes con depresión, pero esta diferencia no fue significativa.

Leucoplasia fue principalmente asintomática, mientras que LPO, COCE y CV fueron mayormente sintomáticos, sin diferencias significativas.

DPMO se presentó principalmente como placa y se localizó mayormente en mucosa, seguido de lengua y encía, el tamaño de las lesiones fue menor a 2 cm en la mayoría de los casos. COCE se presentó mayormente como úlcera y se

localizó principalmente en encía, mientras que CV se localizó en mayor porcentaje en lengua y paladar, el tamaño de las lesiones en COCE y CV fue mayor a 2 cm en la mayoría de los casos.

La mayoría de los diagnósticos histopatológicos de DPMO Y COCE se asociaron al diagnóstico clínico. Y la mayor parte de las leucoplasias presentaron algún grado de displasia.

La sobrevida global a los 5 años fue de 39% en COCE y 33% en CV, siendo mayor en hombres que mujeres y en pacientes más jóvenes que en mayores.

Con la base de datos generada en este estudio de pacientes con DPMO, COCE y CV atendidos en la CMO, se podrá a futuro hacer nuevas evaluaciones en aquellos que no han seguido tratamiento y controles indicados.

SUGERENCIAS

Se sugiere el diseño y la utilización de un protocolo de llenado de ficha clínica, tanto para futuros estudios, como para ser utilizada de forma habitual en la CMO, que se asimile a la propuesta por la OMS para estudios epidemiológicos.

También se sugiere para futuros estudios la utilización de una metodología prospectiva, en donde se diagnostique y realice seguimiento a los pacientes para poder así generar un análisis con un mayor nivel de evidencia pudiendo aportar al conocimiento de estas patologías.

Es necesario reforzar en los pacientes, mediante campañas de educación, la importancia de controlar y realizar biopsia en los casos en que está indicado, junto con la realización de un autoexamen oral. Además, es necesario difundir en el equipo de salud el rol del Patólogo Oral para que se realicen correctas derivaciones una vez detectadas las lesiones y así disminuir el tiempo de espera que ocurre desde la primera consulta del paciente hasta un correcto diagnóstico de su lesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adorno D, Maturana A, Farías M, Franco M, Iriarte M, Sáez R, Cortés J, Ortega A. (2010). Carcinoma verrucoso oral: Reporte de un caso clínico y revisión de 20 casos del instituto de referencia en patología oral (IREPO), Chile. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil.* 3:132-135
- Alan H, Agacayak S, Kavak G, Ozcan A. (2015). Verrucous carcinoma and squamous cell papilloma of the oral cavity: Report of two cases and review of literature. *Eur J Dent.* 9(3):453-456.
- Alvarado R, Talavera G. (2003) La epidemia de tabaquismo en Chile: evolución durante la última década. *Rev Chil Salud Pública* 7: 69-73.
- Amarasinghe HK, Usgodaarachchi US, Johnson NW, Laloo R, Warnakulasuriya S. (2010). Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: A case-control study. *Oral Oncol.* 46(4):297-301.
- Arriagada O, Venegas R, Cantín M, Zavando D, Manterola C, Suazo I. (2010) Rol de las características clínicas e histológicas como factores pronósticos para la supervivencia en pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. *Rev Chil Cir* 62:441-8.
- Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. (1996). 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.* 25(2):49-54.
- Balaram P, Meenattoor G. (1996). Immunology of oral cancer--a review. *Singapore Dent J.* 21(1):36-41.
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. (2005). Pathology and genetics of head and neck tumours. WHO classification, head and neck tumours. Lyon, France.
- Bascones-Ilundain C, González M, Carrillo de Albornoz A, Bascones-Martínez. (2006.) A. Líquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av Odontoestomatol* 22-1: 11-19.
- Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axéll T, Bruce AJ,

- Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB. (2007). Management of oral epithelial dysplasia: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 103 Suppl:S19.e11-12.
- Brinkman GL, Block DL, Cress C. (1972). Effects of bronchitis and occupation on pulmonary ventilation over an 11-year period. *J Occup Med.* 14(8):615-620.
- Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. (2001). Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 65(4):322-327.
- Bórquez MP, Capdeville FF, Madrid MA, Veloso OM, Cárcamo PM. (2011). Sobrevida global y por estadios de 137 pacientes con cáncer intraoral: Experiencia del instituto nacional del cáncer. *Revista chilena de cirugía.* 63:351-355.
- Braun KA, Massa L. (2015) Oral lichen planus with malignant transformation to invasive squamous cell carcinoma. *Cutis.* Sep;96(3):E12-4
- Camisasca D HJ, Dias F EdSL, Chaves S SdFP. (2009). Análise de sobrevida global em pacientes diagnosticados com carcinoma de células escamosas de boca no inca no ano de 1999. . *Rev Bras Epidemiol.* 12:69-81. .
- Candau-Alvarez A, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados FJ, Heredero-Jung S, García-García B, Ruiz-Masera JJ, Arévalo-Arévalo R, Zafra-Camacho F, Valenzuela-Salas B. (2014). Verrucous carcinoma of the oral mucosa: An epidemiological and follow-up study of patients treated with surgery in 5 last years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 19(5):e506-511.
- Capdeville F. (2005). Tumores malignos de la cavidad oral. Operación comando. Reconstrucción mandibular. *Rev Chil Cir* 57:7-18. .
- Casiglia J, Woo SB. (2001). A comprehensive review of oral cancer. *Gen Dent.* 49(1):72-82.
- Castelo-Branco C, Soveral I.(2014). The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol.* Jan;30(1):16-22.
- Cebeci AR, Gülşahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Oztaş B. (2009). Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 14(6):E272-277.
- Chung CH, Yang YH, Wang TY, Shieh TY, Warnakulasuriya S. (2005). Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and

- alcohol drinking in southern taiwan. *J Oral Pathol Med.* 34(8):460-466.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 122(12):2811-2819.
- Cueto AM, René.Niklander,Sven.Deichler,Javiera.Barraza,Alan.Esguep,Alfredo. (2012). prevalence of oral mucosal lesions in an elderly population in the city of valparaiso, chile. *Gerodontology.*
- Dantas ÉJ, Fernandes MF, Madeira LM, Fachetti B, Costa K, Guedes LM. (2009) Potentially malignant oral lesions: Clinical and morphological analysis of 205 case. *J Bras Patol Med Lab.* v. 45, n. 3, p. 233-238.
- Das BR, Nagpal JK. (2002). Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit.* 8(11):RA258-267.
- de Santana Sarmiento DJ, da Costa Miguel MC, Queiroz LM, Godoy GP, da Silveira EJ. (2014). Actinic cheilitis: Clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol.* 53(4):466-472.
- DeRossi SS, Ciarrocca KN. (2005). Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am.* 49(1):77-89, viii.
- De Stafani E, Boffetta P, Oreggia F (1998). Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case control study in Uruguay. *Oral Oncol.* 34:340–6.
- Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. (2004). Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the us population. *Oral Oncol.* 40(2):158-163.
- Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. (2015). Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer.* 136(3):503-515.
- Dufresne RG, Curlin MU. (1997). Actinic cheilitis. A treatment review. *Dermatol Surg.* 23(1):15-21.
- Duvvi SK, Thomas L, Vijayanand S, Reddy KT. (2006). Two-week rule for suspected head and neck cancer. A study of compliance and effectiveness. *J Eval Clin Pract.* 12(6):591-594.
- Edwards PC, Kelsch R. (2002). Oral lichen planus: Clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc.* 68(8):494-499.

- Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. (2005). Number v oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis.* 11(6):338-349.
- Espinoza IL, Gamonal JA, Rojas R, Aranda W. (2001). Prevalencia de lesiones de la mucosa oral en población mayor de 65 años de la provincia de Santiago, región metropolitana. Tesis para optar al grado de Magister en ciencias Odontológicas mención Patología oral. Santiago Chile.
- Farhi D, Dupin N. (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part i: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 28(1):100-108.
- Feller L, Lemmer J. (2012) Oral Squamous Cell Carcinoma: Epidemiology, Clinical Presentation and Treatment. *Journal of Cancer Therapy,* 3, 263-268
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer.* 127(12):2893-2917.
- Freitas MD, Blanco-Carrión A, Gándara-Vila P, Antúnez-López J, García-García A, Gándara Rey JM. (2006). Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 102(2):199-203.
- Gabriel JG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MAZd. (2004). . Considerações gerais e abordagem clínica da leucoplasia oral. *Rev Bras Patol Oral.* v. 3, n.4, p.187-94.
- Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. (2004). Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: A follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 40(1):77-83.
- García-Pola M, Cerero-Lapiedra R. (1998). Liqueu plano en la mucosa oral. . *Revista clínica española* 7:448-57
- García-Pola M, Huerta G. (2000). Valoración de la ansiedad como factor etiológico del liquen plano oral. . *Medicina oral* 5,1:7-13.
- Georgakopoulou EA, Achari MD, Acharis M, Foukas PG, Kotsinas A. (2012). Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol.* 2012:759626.
- Gillison ML. (2004). Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a

- distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 31(6):744-754.
- Gomez, I., J. Seoane, P. Varela-Centelles, P. Diz and B. Takkouche (2009). "Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis." *Eur J Oral Sci* 117(5): 541-546.
- Greer RO. (2006). Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. *Otolaryngol Clin North Am.* 39(2):249-275, v.
- Grimm M. (2012). Prognostic value of clinicopathological parameters and outcome in 484 patients with oral squamous cell carcinoma: Microvascular invasion (v+) is an independent prognostic factor for oscc. *Clin Transl Oncol.* 14(11):870-880.
- Haddad RI, Shin DM. (2008). Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 359(11):1143-1154.
- Hajjar J, Habra MA, Naing A. (2013). Metformin: An old drug with new potential. *Expert Opin Investig Drugs.* 22(12):1511-1517.
- Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF. (2000). Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 9(7):639-645.
- Hassona Y, Scully C, Almangush A, Baqain Z, Sawair F. (2014). Oral potentially malignant disorders among dental patients: A pilot study in Jordan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(23):10427-10431.
- Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. (2007). Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: A follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med.* 36(1):25-29.
- Huang TT, Hsu LP, Hsu YH, Chen PR. (2009). Surgical outcome in patients with oral verrucous carcinoma: Long-term follow-up in an endemic betel quid chewing area. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 71(6):323-328.
- Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. (2007). Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 49(2):89-106.
- Jafari, A., S. Najafi, F. Moradi, M. Kharazifard and M. Khami (2013). "Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer." *J Dent (Shiraz)* 14(3): 146-150.

- Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK. (2004). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 101(1):3-27.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. (2010). Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 60(5):277-300.
- Johnson N (2001). Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*. 2001 Apr;65(4):328-39.
- Johnson nw, Jayasekara p , Amarasinghe aa. (2011). Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000*; 57: 19-37.
- Kaczmarek J. (2004). Precancerous lesions and precancerous conditions of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract [Polish] *Post Chir Glowry Szyi*. 2:15–31.
- Kumar S, Debnath N, Ismail MB, Kumar A, Badiyani BK, Dubey PK, Sukhtankar LV. (2015). Prevalence and risk factors for oral potentially malignant disorders in indian population. *Adv Prev Med*. 2015:208519.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. (2010). *Robbins y cotran - patología estructural y funcional*. Barcelona.
- Kruk-Zagajewska A, Wierzbicka M. (2003). The tongue and floor of the mouth cancer – diagnosis and advances in treatment [Polish] *Contemp Onkol*. ;7:264–74
- Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. (2011). Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 23(8):633-641.
- Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Benner SE, Xu XC, Lee JS, Papadimitrakopoulou VM et al. (2000). Predicting cancer development in oral leukoplakia: Ten years of translational research. *Clin Cancer Res*. 6(5):1702-1710.
- Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH et al. (2006). Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101(4):472-480.

- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 11(1):9-22.
- Lobos N. (1995). *Patología de la mucosa oral*. Chile: Mediterráneo.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. (2005). Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 100(2):164-178.
- Lubek J, El-hakim M, Salama AR. (2011) Gingival carcinoma: retrospective analysis of 72 patients and indications for elective neck dissection. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 49: 182-5.
- Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. (2004). Actinic cheilitis: Clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 10(4):212-216.
- Martins-Filho PR, Da Silva LC, Piva MR. (2011). The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. *Int J Dermatol*. 50(9):1109-1114.
- Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. (2009). Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 31(12):1600-1609.
- Meza G, Muñoz J, Páez C, Cruz B, Aldape B. (2009). Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años. *Av Odontostomatol* 25:19-28. .
- Momares D B, Contreras C G, Martínez R B, Ávalos J N, Carmona R L. (2014). Sobrevida en carcinoma espinocelular de la mucosa oral: Análisis de 161 pacientes. *Revista chilena de cirugía*. ,66(6), 568-576. .
- Montero PH, Patel SG. (2015). Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 24(3):491-508.
- Montoro J, Ricz H, Souza L, Livingstone D, Melo H, Tiveron R. (2008). Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Rev Bras Otorrinolaringol* 74:861-6
- Murray CJL, Lopez AD. (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 349:1498–

504.

- Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimosato K, Warnakulasuriya S. (2005). Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med.* 34(9):532-539.
- Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. (2012). Oral cancer: Premalignant conditions and screening--an update. *J Cancer Res Ther.* 8 Suppl 1:S57-66.
- Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey PJ, Toner PG. (2003). Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: Size (extent) matters. *Oral Dis.* 9(3):129-137.
- Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. (2009). *Oral and maxillofacial pathology.* USA: Saunders.
- Neville BW, Day TA. (2002). Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 52(4):195-215.
- Nico MM, Fernandes JD, Lourenço SV. (2011). Oral lichen planus. *An Bras Dermatol.* 86(4):633-641; quiz 642-633.
- Ochsenius G, Ormeño A, Godoy L, Rojas R. (2003). A retrospective study of 232 cases of lip cancer and pre cancer in Chilean patients. Clinical-histological correlation. *Rev Med Chil.* 131(1):60-66.
- Oliveira DT, de Moraes RV, Fiamengui Filho JF, Fanton Neto J, Landman G, Kowalski LP. (2006). Oral verrucous carcinoma: A retrospective study in São Paulo region, Brazil. *Clin Oral Investig.* 10(3):205-209.
- Organización Mundial de la Salud. (2003). Informe sobre la salud en el mundo 2003. Defunciones por causa, sexo y estratos de mortalidad en las regiones de la OMS.
- OPS. (2013). Organización panamericana de la salud. Informe sobre control de tabaco para la región de las Américas. Washington, DC.
- Parashar P. (2011). Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am.* 44(1):89-107, vi.
- Pentenero M, Giaretti W, Navone R, (2011). Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma *J Oral Pathol Med;* 40: 214–7
- Petti S. (2003). Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol.* 39(8):770-780.

- Pindborg J, Reichart P, Smith C, van der Waal I. (1997). Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. WHO international histological classification of tumours. 2 ed. Berlin: .
- Radwan-Oczko M. (2013). Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions. *Adv Clin Exp Med.* 22(6):893-898.
- Raposo A, Monsalves MJ, Aravena P, Sanhueza A. (2011). Prevalencia de lesiones de la mucosa oral en el Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco. *International Journal of Morphology.* 29(2), 622-627.
- Regezi J, Sciubba J, Jordan R. (2008). Oral pathology. Clinical pathology correlations.
- Reibel J. (2003). Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 14(1):47-62.
- Reichart PA. (2000). Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol.* 28(5):390-398.
- Reichart PA, Philipsen HP. (2005). Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 41(6):551-561.
- Rekha KP, Angadi PV. (2010). Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic appraisal of 133 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg.* 14(4):211-218.
- Riera P, Martínez B. (2005). Morbidity and mortality for oral and pharyngeal cancer in Chile. *Rev Med Chil.* 133(5):555-563.
- Rojas-Alcayaga G, Brignardello R, Espinoza I, Franco M, Lobos N, Ortega-Pinto A. (2010). Oral malignant tumours: A report on 728 cases in Chile. *Acta Odontol Latinoam.* 23,2,136-142.
- Roosaar A, Yin L, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. (2006). On the natural course of oral lichen lesions in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med.* 35(5):257-261.
- Rödström P, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. (2001). Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med* 30: 257-63.
- Rusthoven K, Ballonoff A, Raben D, Chen C. (2008) Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Cancer.* Jan 15;112(2):345-51

- Sano D, Myers JN. (2007) Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Metastasis Rev.* Dec;26(3-4):645-62.
- Sapp J, Eversole L, Wysocki G. (2005). *Patología oral y maxilofacial contemporánea.* España.
- Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. (1998). Malignant transformation of oral leukoplakia: A follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncol.* 34(4):270-275.
- Scully C. (2014). Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Dis.* 20(1):1-5.
- Scully C, Bagan J. (2009). Oral squamous cell carcinoma: Overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis.* 15(6):388-399.
- Scully C, Carrozzo M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 46(1):15-21.
- Sessions D, Spector G, Lenox J, Parriot S, Haughey B, Chao C, (2000). Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope;*110:1764-72.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 65(1):5-29.
- Silverman S. (2001). Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. *J Am Dent Assoc.* 132 Suppl:7S-11S.
- Speight PM. (2007). Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol.* 1(1):61-66.
- Sánchez J, Chamorro C, Esquivias J, Valencia E. (2006) Factores histopatológicos en el carcinoma lingual de células escamosas. *Rev Esp Patol* 39:99-104.
- Starzyńska A, Pawłowska A, Renkielska D, Michajłowski I, Sobjanek M, Błazewicz I. (2014) Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population *Postepy Dermatol Alergol.* Dec; 31(6): 341–350.
- Süslü N, Hoşal AŞ, Aslan T, Sözeri B, Dolgun A. (2013) Carcinoma of the oral tongue: a case series analysis of prognostic factors and surgical outcomes.

- J Oral Maxillofac Surg. Jul;71(7):1283-90.
- Tanaka T, Ishigamori R. (2011). Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. *J Oncol.* 2011:603740.
- Thompson L. (2006). World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J.* 85(2):74.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 65(2):87-108.
- Vallecillo M, Romero M, Olmedo M, Reyes C, Bustos V. (2007). Factors related to survival from oral cancer in an andalusian population sample (spain). . *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12:E518-23. .
- Van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. (2007). The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 43(8):742-748.
- Van der Waal I. (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 45(4-5):317-323.
- Van der Waal I. (2010). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 46(6):423-425.
- Van der Waal, I. (2013). Are we able to reduce the mortality and morbidity of oral cancer; Some considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 18: e33-37.
- Van der Waal I. (2014). Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 19(4):e386-390.
- Van der Waal I., de Bree R., Brakenhoff R., Coebergh J.W.(2011). "Early diagnosis in primary oral cancer: is it possible?" *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16(3): e300-305.
- Van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. (1997). Oral leukoplakia: A clinicopathological review. *Oral Oncol.* 33(5):291-301.
- Van der Waal I, Scully C.(2011). Oral cancer: Comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa. *Dent Update.* 38:138-140.

- Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. (2012). Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: Clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol.* 87(1):105-114.
- Viet CT, Schmidt BL. (2012) Biologic mechanisms of oral cancer pain and implications for clinical therapy. *J Dent Res*; 91: 447-53.
- Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, Kane SV, D'Cruz AK. (2009). Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol.* 45(1):47-51.
- Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. (2015). Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2015 Jul 20.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 36(10):575-580.
- Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. (2011). Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in south east england. *J Oral Pathol Med.* 40(9):677-683.
- Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. (2008). Oral epithelial dysplasia classification systems: Predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 37(3):127-133.
- Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. (2014). Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases.* 2(12):866-872.
- Zain RB, Ikeda N, Gupta PC, Warnakulasuriya S, van Wyk CW, Shrestha P, Axéll T. (1999). Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: Consensus from a workshop held in kuala lumpur, malaysia, november 25-27, 1996. *J Oral Pathol Med.* 28(1):1-4.
- Zain RB, Ikeda N, Razak IA, Axéll T, Majid ZA, Gupta PC, Yaacob M. (1997). A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in malaysia. *Community Dent Oral Epidemiol.* 25(5):377-383.
- Zini a, Czerninski r , Sgan-cohen hd. (2010). Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med*; 39: 299-305.

ANEXOS

Anexo 1: Ficha clínica de Medicina Oral

UNIVERSIDAD DE CHILE
 FACULTAD DE ODONTOLOGIA
 PATOLOGIA ESTOMATOLOGICA
 SERVICIO DE DIAGNOSTICO Y URGENCIAS

RX SI/NO:

N° FICHA:

FOTOS SI/NO:

DOCENTE:

BIOPSIA N°

FECHA:

H I S T O R I A C L I N I C A

ANAMNESIS:

1. DATOS PERSONALES:

NOMBRE: _____
 RUT: _____ EDAD: _____ GÉNERO: _____ EST. CIVIL _____
 FECHA DE NACIMIENTO: _____ NACIONALIDAD: _____
 DIRECCION: _____ COMUNA: _____
 FONOS: _____
 PROFESIÓN O ACTIVIDAD: _____
 PREVISIÓN SOCIAL: _____

2. MOTIVO DE LA CONSULTA - BREVE DESCRIPCION

3. **ANAMNESIS REMOTA FAMILIAR:** GRUPO FAMILIAR: PADRES, HERMANOS E HIJOS - ESTADO DE SALUD

4. ANAMNESIS REMOTA PERSONAL:

A) MORBIDOS:

1. CARDIOVASCULAR
2. RESPIRATORIO
3. HEMATOLOGICO
4. INMUNOLOGICO:

- HIPERSENSIBILIDAD
- AUTOINMUNITARIO

5. NEUROLOGICO Y/O PSIQUIATRICO
6. GASTROENTEROLOGICO
7. DIABETES
8. HIPERTENSIÓN
9. HEPATITIS
10. TBC
11. ENF. DE TRANSMISION SEXUAL
12. TRATAMIENTO ACTUAL FARMACOS, ETC.

13. OTROS

B) QUIRURGICOS: INTERVENCION Y FECHA

C) GINECO - OBSTRETICOS: **G P A**

13. HABITOS:

- **ENFERMEDAD ACTUAL:**

5. EXAMEN FISICO EXTRAORAL

A) EXAMEN FISICO GENERAL:

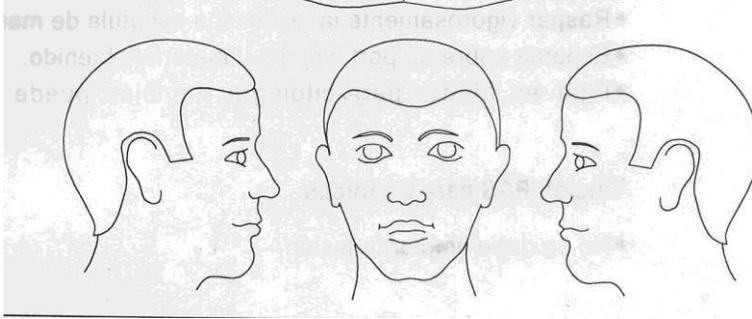
POSTURA CORPORAL
DEAMBULACIÓN
ACTITUD PSÍQUICA

FACIES
CONSTITUCIÓN

PIEL Y FANÉREOS
NUTRICIÓN
LINFONODOS

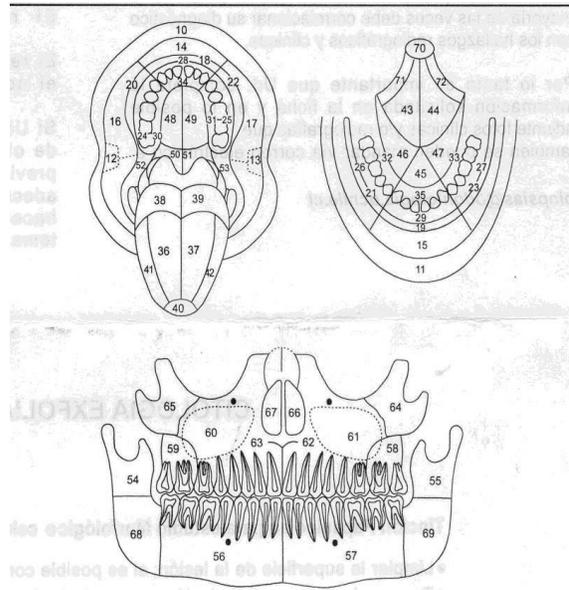
PRESIÓN
PULSO
TEMPERATURA

APRECIACION GENERAL - RESUMEN

B. EXAMEN FÍSICO SEGMENTARIO:**-CABEZA:**

- CRÁNEO: BIOTIPO PELO
OTROS
- CARA: BIOTIPO FASCIES
ASIMETRÍA
- OJOS: PUPILAS
ESCLERAS
CONJUNTIVAS
REFLEJO FOTOMOTOR
OTROS
- OÍDOS: PABELLÓN FUNCIÓN
- NARIZ: PIRÁMIDE NASAL PERMEABILIDAD
- BOCA: MUCOSAS EN GENERAL
LENGUA
SISTEMA DENTARIO
OCLUSIÓN
- A.T.M.: MOTILIDAD MÚSCULOS MASTICADORES
RUIDOS
- CUELLO: SIMETRÍA
MOTILIDAD EX. MUSCULAR
TIROIDES
GLÁNDULAS SALIVALES
EX. GANGLIONAR
- TÓRAX:
- ABDOMEN:
- GENITALES:
- EXTREMIDADES SUPERIORES E INFERIORES:

6. EXAMEN FÍSICO INTRAORAL



DESCRIPCIÓN:

7. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

8. HIPÓTESIS DIAGNÓSTICA

9. TRATAMIENTO Y CONTROLES

Anexo 2: Consentimiento Informado de pacientes de Clínica de Medicina Oral FOUCH para toma de Biopsia.

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- 1.- Entiendo que el informe de mi biopsia puede ser de gran importancia para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi condición o enfermedad.
- 2.- Entiendo que el conocimiento científico en salud solo se logra con investigación y las muestras de muchos pacientes anteriores a mi contribuyeron al conocimiento actual.
- 3.- Doy mi consentimiento para que mi muestra de biopsia y los registros imagenológicos sean empleados en un futuro cercano o lejano para estudios de diagnóstico, evolución, pronóstico u otro en beneficio mío o de otros pacientes que padezcan una condición o enfermedad similar a la que presento.
- 4.- comprendo que los datos obtenidos en estos procedimientos serán utilizados en estudios de la Universidad de Chile con la finalidad de contribuir al conocimiento de las condiciones o enfermedades bucales que afectan a los chilenos y que este nuevo conocimiento será publicado en revistas científicas.
- 5.- Comprendo que tanto la muestra de biopsia como los posibles registros imagenológicos solicitados son necesarios para el diagnóstico de mi condición actual, independientemente de mi autorización para los trabajos de investigación científica.
- 6.- Entiendo que la información obtenida de mi persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que mi nombre y mis datos personales no serán jamás identificados públicamente.
- 7.- Por mi condición de voluntario, entiendo que no recibiré ninguna retribución económica. Comprendo que mi participación en este estudio no obliga de manera alguna a la Facultad participante o a los investigadores a hacerse cargo en forma gratuita de tratamiento que yo requiera.

Nombre del paciente: _____

RUT del paciente: _____

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

Anexo 3: Consentimiento Informado de pacientes de Clínica de Medicina Oral FOUCH para registros fotográficos.

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA**

1.- Entiendo que la información obtenida de mi persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que mi nombre y mis datos personales no serán jamás identificados públicamente.

2.- Entiendo que la fotografía de mi lesión en boca puede ser de gran importancia para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi condición o enfermedad.

3.- Entiendo que el conocimiento científico en salud sólo se logra con investigación y las muestras de muchos pacientes anteriores a mí, contribuyeron al conocimiento actual.

4.- Doy mi consentimiento para que mis registros imagenológicos sean empleados en un futuro cercano o lejano para estudios de diagnóstico, evolución, pronóstico y otro beneficio mío o de otros pacientes que padezcan una condición o enfermedad similar a la que presento.

5.- Comprendo que los registros imagenológicos obtenidos en estos procedimientos serán utilizados en estudios de la Universidad de Chile con la finalidad de contribuir al conocimiento de las condiciones o enfermedades bucales que afectan a los chilenos y que este nuevo conocimiento será publicado en revistas científicas.

6.- Comprendo que los registros imagenológicos solicitados son necesarios para el diagnóstico de mi condición actual, independientemente de mi autorización para los trabajos de investigación.

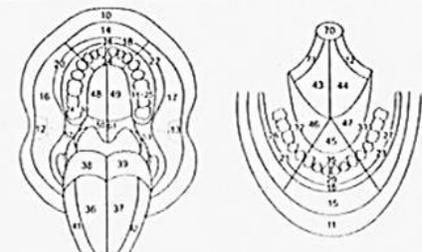
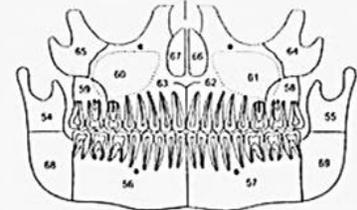
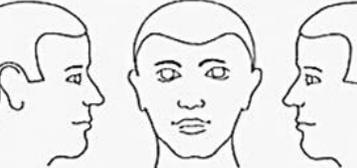
7.- Por mi condición de voluntario, entiendo que no recibiré ninguna retribución económica.

Nombre del paciente: _____

RUT del paciente: _____

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

Anexo 4: Formulario de envío de biopsia

	SOLICITUD DE EXAMEN HISTOPATOLÓGICO Edificio COLIN Olivos 943 Fono 678 1802 • 678 1808 Fax 6781801 e-mail: biopsias@odontologia.uchile.cl	
UNIVERSIDAD DE CHILE Facultad de Odontología SERVICIO DE BIOPSIAS		Nº <input type="text"/>
Fecha de Recepción <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <i>(Uso exclusivo de la Facultad)</i>		Tiene Biopsia Anterior Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
IDENTIFICACION DEL PACIENTE		
Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____ Nombres _____		
R.U.T.: _____ Fecha de Nac. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Edad _____ Sexo F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		
Actividad _____ Dirección _____ Fono Casa _____ Fono Oficina _____		
RESUMEN DE ANTECEDENTES CLINICOS <small>Historia de la Lesión, Sintomatología Asociada, Antecedentes Sistémicos, Tiempo de Evolución, etc.</small>		
_____ _____ _____		
Mucosa Oral		
Fumador <input type="checkbox"/> Cuántos <input type="checkbox"/> Inmunodeprimido por VIH <input type="checkbox"/> Inmunodeprimido no VIH <input type="checkbox"/> Leucoplasia <input type="checkbox"/> Vesícula <input type="checkbox"/> Entroplasia <input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Tumor <input type="checkbox"/> Lesión Liqueñoide <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/> _____		
Glándulas Salivales		
Menores <input type="checkbox"/> Marque el diagrama Mayores <input type="checkbox"/> Cuál _____ Tumor <input type="checkbox"/> S. de Sjogren <input type="checkbox"/>		
Huesos Maxilares		
Lesión única <input type="checkbox"/> Múltiple <input type="checkbox"/> Radiolúcida <input type="checkbox"/> Radiopaca <input type="checkbox"/> Mixta <input type="checkbox"/> Hallazgo Rx <input type="checkbox"/> Abombamiento <input type="checkbox"/> Exteriorización <input type="checkbox"/>		
Piel Peribucal		
Pigmentada <input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Erosiva <input type="checkbox"/> Tumor <input type="checkbox"/> Exposición al sol <input type="checkbox"/> Recurrente <input type="checkbox"/>		
Material Remitido		
Tejido Fijado (Biopsia) <input type="checkbox"/> Bloque de Parafina <input type="checkbox"/> Fotos Clínicas (*) <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> Frotis Citológico <input type="checkbox"/> Preparación Histológica <input type="checkbox"/> Radiografía (*) <input type="checkbox"/> (*) Puede enviarse por e-mail <small>biopsias@odontologia.uchile.cl</small>		
DIAGNOSTICO CLINICO		
1.- _____ 2.- _____ 3.- _____		
Datos del Remitente Solicitado por Dr. (a): _____ Dirección: _____ Fono: _____ E-mail: _____ Fecha: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		USO DE REGISTRO DX. HG. _____ CIE- AO. _____

CONSIDERE ESTAS SUGERENCIAS

INSTITUTO DE REFERENCIA DE PATOLOGIA ORAL

El Servicio de biopsias es una de las fuentes que alimentan al Registro de Patología Oral dependiente del Instituto de Referencia de Patología Oral cuya misión es registrar la información de las características epidemiológicas de todas las lesiones Bucomaxilo Faciales, reuniendo información clínica, radiográfica e histológica.

Debe tenerse presente además que el patólogo la mayoría de las veces debe correlacionar su diagnóstico con los hallazgos radiográficos y clínicos.

Por lo tanto es importante que Ud. complete la información solicitada en la ficha y en lo posible adjunte fotos clínicas y/o radiografías que también se pueden mandar vía correo electrónico a:

biopsias@odontologia.uchile.cl

FIJACION, CUIDADOS Y ENVIOS DE UNA BIOPSIA

Fije la biopsia inmediatamente después de su exéresis.

El fijador más corriente es la Formalina al 10%

El recipiente debe ser suficientemente amplio y de boca ancha para contener la muestra unas ocho veces el volumen de esta.

El recipiente debe estar bien sellado.

El recipiente debe estar etiquetado, indicando el nombre del paciente y el del solicitante.

Si Ud. desea técnicas inmunohistoquímicas, o de otro tipo debe consultar con el laboratorio previa a su biopsia para que use el fijador más adecuado (formalina al 10% tamponada) y debe hacerla llegar antes de 24 hrs. después de la toma.

CITOLOGIA EXFOLIATIVA

Tinción Papanicolau para estudio Morfológico celular.

- Limpiar la superficie de la lesión; si es posible con mucolítico (ácido acético al 1%)
- Raspar vigorosamente la lesión con espátula de madera.
- Esparcir sobre un portaobjeto el material obtenido.
- Fijar en fijador para-citología (también puede usarse laca de pelo spray)

Tinción PAS para Candidas

- No se debe limpiar la lesión.

Anexo 5: Carta de aprobación del comité de ética y Bioseguridad de la Facultad de Odontología.



Ed 22/12/2014

Dra. MA.TorresPdte / Dr. E.Rodríguez/ Srta. A.Herrera/Dra. B. Urzúa O / Dra. X. Lee M / Srta. K. Lagos B / Sra. I.Cornejo P / Sra. V. Rodríguez D /

ACTA N°:14

1. Acta De Aprobación De Protocolo De Estudio N° 2014/29
2. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dra. M^a Angélica Torres V

Presidente CEC

Srta. Karin Lagos

Secretaria CEC

Dr. Eduardo Rodríguez

Miembro permanente del
CEC

Dra. Blanca Urzúa

Miembro permanente del
CEC

Srta. Ma. Isabel Cornejo

Miembro permanente del
CEC

Dra. Ximena Lee

Miembro permanente del
CEC

Srta. Andrea Herrera

Miembro permanente del CEC

3. **Fecha d Aprobación: 17 de Diciembre 2014.**

4. **Titulo completo del proyecto: en español:** “*DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y MALIGNAS DEL TERRITORIO BUCOMAXILOFACIAL/ IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT*”. **En ingles:** IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT” Proyecto FONDECYT versión 25/05/2014

5. **Investigador responsable:** Dr. Ricardo Fernández Ramires, Genetista

6. **Institución Patrocinante:** FONDECYT, Facultad de Odontología de la Universidad de Chile

7. **Documentación Revisada:**

- Propuesta Fondecyt versión 25-05-2014
- Consentimiento Informado versión 03-11-2014

- Currículo del investigador responsable
- Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación.
- Material que se utilizará: muestras, secuenciadores, información que se entregará a los participantes, entre otros.
- Cartas de aceptación:
 - Carta de Director del Instituto Nacional del Cáncer Mauro Salinas Cortés, y del Dr. Fabio Valdés, Investigador del Instituto Nacional del Cáncer de aceptación del estudio.
 - Carta del Comité Biobanco de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile comprometiendo el uso de muestras.
 - Carta de la Dra. Sandra Beatriz Chaves de la Facultad de Odontología de la Universidad de Pelotas, Brasil, aprobando el uso de muestras.

8. Carácter de la población: Se estudia población con lesiones potencialmente malignas y malignas del territorio bucomaxilofacial para determinar qué tipo de mutaciones genéticas caracterizan el desarrollo de cáncer y así mejorar el diagnóstico pronóstico y en el futuro poder diseñar estrategias de tratamiento de estos pacientes.

9. Fundamentación de la aprobación

El comité ético científico considera que el proyecto del Dr. Ricardo Fernández tiene mucha relevancia en investigación en salud bucal, y para la sociedad, contribuyendo a mejorar las herramientas para un diagnóstico precoz, de esta terrible enfermedad como es el cáncer oral; mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes. El proyecto del Dr. Ricardo Fernández respeta la confidencialidad de los datos personales y muestras de los pacientes de su investigación. Las muestras donadas solo se usarán para propósito de investigación de mutaciones genéticas relacionadas con la progresión de cáncer bucomaxilofacial. El proyecto se ajusta a las pautas éticas de investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki, CIOMS, Ley 20.124) y la relación riesgo/beneficio es aceptable. El formulario de consentimiento informado cumple con los requisitos éticos exigidos. Los antecedentes curriculares del Investigador Principal garantizan la ejecución del proyecto dentro de los marcos éticamente aceptables.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, Aprueba por unanimidad de sus miembros el proyecto Fondecyt

versión 25-05-2014: en español: “DIAGNÓSTICO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE LESIONES POTENCIALMENTE MALIGNAS Y MALIGNAS DEL TERRITORIO BUCOMAXILOFACIAL/ IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT”. En inglés: IDENTIFYING GENETIC ALTERATIONS DURING ORAL TUMOR DEVELOPMENT” bajo la conducción del Dr. Ricardo Fernández, profesor de la Facultad de Odontología de la U. de Chile.

El Dr. Ricardo Fernández asume el compromiso de enviar a este Comité cualquier enmienda realizada durante la ejecución del protocolo y una copia del Informe final de resultados. Este Comité se reserva el derecho de monitorear este proyecto si lo considera necesario y el investigador deberá, bajo mutuo acuerdo, presentar los antecedentes solicitados.

c/c.: Investigador Principal y Secretaría C.E.C.



Dra. María Angélica Torres V.
Presidente C.E.C

