

Lesiones precancerosas y cáncer oral: Aspectos clínicos

*José Vicente Bagan Sebastián**

Catedrático de Medicina bucal
Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia

Existen múltiples lesiones precancerosas en la cavidad oral, sin embargo la más frecuente es la leucoplasia. Hay una forma con especial tendencia a la degeneración maligna, la leucoplasia verrugosa proliferativa. En lo referente a las lesiones precancerosas nos centraremos en estas dos formas, mientras que en el caso de las lesiones malignas hablaremos fundamentalmente del carcinoma epidermoide o carcinoma oral de células escamosas, que representa el 90% de todos los cánceres orales.

I. LEUCOPLASIA ORAL

Concepto

La leucoplasia oral (LO) es la lesión precancerosa más frecuente de la mucosa oral, habiendo sido definida desde hace algunos años bajo un contexto eminentemente clínico. Es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no se desprende al raspado y que no puede caracterizarse o catalogarse como ninguna otra lesión definida y en la que existe un riesgo constatado de desarrollar cáncer oral. Van der Waal y Axell (2002) recomiendan hacer un diagnóstico clínico provisional y otro diagnóstico definitivo. Este último se efectuará una vez identificados y eliminados los posibles factores etiológicos, de tal forma que si a pesar de ello persiste la lesión (tras esperar entre 2-4 semanas) entonces se hará la biopsia para tener un resultado histológico que al final nos dará el diagnóstico definitivo.

Epidemiología

Estudios recientes señalan una menor incidencia de LO comparado con lo que en el pasado teníamos entendido. Así por ejemplo, en un estudio efectuado en Estados Unidos de América en el año 2003, Scheifele et al. analizando 16128 personas comprobaron que la prevalencia de LO era de 0,66+/-0,14% en varones, 0,21+/-0,05% en mujeres y 0,42+/-0,08% en total. La mayor frecuencia en los varones fue entre los 40-49 años y en las mujeres \geq 70 años. La prevalencia fue del 0,37% de LO homogéneas y 0,06% para las no homogéneas. La encía (38,8%) y mucosa yugal (30,9%) fueron las localizaciones intraorales más frecuentes.

Etiología

Con relación a la etiología se distinguen dos tipos de leucoplasias:

- 1- *Asociadas al tabaco*
- 2- *Idiopáticas*

En estas últimas la etiología es desconocida, pensándose que desempeñan un papel importante algunos virus, pero este aspecto no ha podido ser constatado hasta el momento.

Al analizar los factores que están relacionados con la LO, se comprueba que el tabaco es el factor más importante. En un estudio amplio en Estados Unidos de América con 15811 participantes, el tabaco fue el agente etiológico más destacable de tal forma que el OR fue 3,00 (0,77-11.8) para ≤ 10 cigarrillos/día hasta un 6,01 (2,4-15,0) para > 20 cigarrillos/día. Otras formas de empleo del tabaco son el snuff, tabaco masticado y betel, todas ellas están relacionadas igualmente con la leucoplasia oral.

Por último, en algunas leucoplasias orales no es posible encontrar factor etiológico alguno, a ellas las denominamos leucoplasias idiopáticas.

Manifestaciones clínicas

Hay dos tipos fundamentales de leucoplasias, las homogéneas y las no homogéneas, estas últimas a su vez se subdividen en eritroleucoplasias, nodulares y exofíticas.

Una leucoplasia homogénea es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral, uniformemente plana, que puede presentar algunas grietas o hendiduras poco profundas y tiene una superficie fina, con depresiones y resaltes; su consistencia no es dura.

Por el contrario una leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca o roja (eritroleucoplasia) con una superficie irregular, nodular o exofítica.

Diagnóstico

Con la clínica llegamos a un diagnóstico provisional, siendo necesario el estudio histopatológico para establecer el diagnóstico definitivo.

En la histología, podemos encontrar dos situaciones:

- 1- Ausencia de displasia epitelial
- 2- Displasia epitelial

A su vez distinguimos tres situaciones: *displasia leve o ligera, moderada y severa*.

Las técnicas de citología exofiativa y las tinciones con *azul de toluidina* pueden ser de utilidad y ayuda. En este sentido, señalaremos la biopsia por cepillado-raspado (*Brush biopsy*) que según algunos autores obtiene unos altos índices de sensibilidad. Sin embargo estas técnicas, por el momento, no sustituyen a la biopsia con el estudio histopatológico de las lesiones, para el diagnóstico final.

Evolución

El hecho de que algunas LO sufran una transformación maligna durante su evolución (Pindborg et al, 1968; Silverman et al, 1984; Schepman et al, 1998) y que las LO se hallan, con cierta frecuencia, en los bordes o adyacentes a algunos Carcinoma oral de células escamosas (COCE), dan soporte al hecho consolidado de que la leucoplasia oral es una clara lesión precancerosa.

Con relación a la prevalencia de LO en pacientes ya diagnosticados de COCE, las cifras son variables y oscilan entre un 15-60%. Nosotros estudiamos 138 pacientes con carcinoma oral de células escamosas hallando LO en 27 (15,56%) de los COCE. Comprobamos que aquellos pacientes con LO asociados a COCE presentaban tumores en un estadio menos avanzado que en aquellos cánceres en los que no existe la LO de forma asociada.

Scheffele y Reichart en 2003 señalaron que el índice de transformación maligna anual de la leucoplasia oral no excede del 1%.

Identificación de los grupos de riesgo para el precáncer y cáncer oral

A continuación exponemos los factores clínico-histológicos que se consideran factores de riesgo, en la LO, a la hora de su posible transformación maligna.

LOCALIZACIÓN

La localización de la LO se ha señalado que tiene una relación significativa con la presencia de signos displásicos en el epitelio y cáncer oral. En el estudio de Waldron y Safer el 42,9% de las leucoplasias en el suelo de la boca tenían signos de displasia epitelial, carcinoma in situ o carcinomas orales en los que no se había sospechado clínicamente. Incluso, Zang et al. señalaron que las lesiones de LO en lugares de alto riesgo, como es el suelo de la boca, muestran una tendencia a presentar alteraciones genéticas asociadas con un riesgo elevado de progresión a cáncer. Por lo tanto, la localización en el suelo de la boca es la de mayor riesgo para muchos autores.

TIPO CLÍNICO

Es bien conocido el hecho de que las leucoplasias no homogéneas tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer, ello es debido fundamentalmente a la gran frecuencia de displasias epiteliales que presentan.

DISPLASIA

Es reconocido unánimemente por los autores que la presencia de una displasia epitelial conlleva mayor riesgo de cáncer oral. Sin embargo, se debe tener en cuenta que algunas leucoplasias con displasia permanecen clínicamente sin cambios durante años de evolución, mientras que por el contrario es posible, en algunos casos, observar transformaciones malignas en lesiones que histológicamente no presentan displasia epitelial. El grado de displasia epitelial no siempre es proporcional al riesgo potencial de malignización, si bien evidentemente a mayor displasia habitualmente hay más riesgo.

A pesar del gran progreso de la biología molecular, no existe a fecha de hoy un marcador único o un conjunto de ellos que nos sirvan, con total fiabilidad, para predecir la posible transformación maligna.

Hasta la fecha se ha señalado la utilidad de la expresión suprabasal de p53, la expresión de ciclina D1, p27 y p63, o la expresión de citoqueratinas. También se han descrito marcadores en la saliva, como la interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa.

Así pues, Reibel indica que sigue siendo la presencia de displasia epitelial el factor más importante a la hora de predecir la posible malignización, mientras que los marcadores biomoleculares son complementarios a lo anterior.

II. LEUCOPLASIA VERRUGOSA PROLIFERATIVA

Concepto

En 1985, Hansen y colaboradores describieron por primera vez la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) como una enfermedad de origen desconocido que presenta una gran tendencia a desarrollar áreas de carcinoma. Es una forma especialmente agresiva de leucoplasia oral que se inicia como una simple placa blanca homogénea pero tiende a extenderse y hacerse multifocal. Su

crecimiento es lento, persistente e irreversible y con el tiempo las lesiones se convierten en exofíticas, verrugosas y resistentes a todas las formas de tratamiento. Hasta la fecha se han descrito unos 150 casos en la literatura anglosajona recogida en PubMed-Medline.

Etiología

La etiología de LVP es desconocida, el factor desencadenante inicial de la aparición de esas placas predominantemente blancas no se conoce, ni tampoco por qué en un determinado momento desarrollan carcinomas. Se postula su origen multifactorial. El tabaco y alcohol no se han descrito como factores etiológicos de la misma.

Cuadro clínico

La LVP es más frecuente en mujeres, coinciden Silverman y Gorsky señalando una relación mujeres/hombres de 4 a 1.

Hansen en 1985, en el primer artículo que define la leucoplasia verrugosa proliferativa, describe un rango de edad comprendido entre 36 y 90 años, con una edad media de 70 años. Posteriormente otros autores han ratificado esa edad promedio.

ANTECEDENTES Y SINTOMATOLOGÍA

Los pacientes suelen acudir a la consulta describiendo una historia de lesiones leucoplásicas de varios años de evolución, que van apareciendo o extendiéndose por diferentes regiones de la mucosa oral, incluso pueden llegar a ocupar prácticamente toda la mucosa y sin responder a los tratamientos habituales.

Al igual que en la leucoplasia oral, la sintomatología de la LVP suele ser muy escasa. En los estadios iniciales, no refieren ningún síntoma o describen molestias inespecíficas como escozor o sensación de tirantez, pero pueden llegar a referir dolor en estadios más avanzados cuando se han desarrollado zonas de carcinoma oral de células escamosas.

LOCALIZACIÓN

La LVP puede manifestarse en diferentes localizaciones de la mucosa oral, tales como la mucosa yugal, donde suele ser el lugar de inicio, seguido del paladar duro y blando, la mucosa alveolar, la lengua, suelo de boca, encía y labios. Silverman y col, en su estudio sobre 54 pacientes encontraron que la mucosa yugal en mujeres era la localización más frecuente (63%), y en hombres la lengua (82%). Zakrzewska y col. describieron que predominantemente se afecta la mucosa alveolar mandibular o de la encía y la mucosa yugal, seguido de la lengua y el labio.

TIPO DE LESIONES

La LVP se caracteriza por empezar como una simple placa blanca homogénea que con el tiempo se extiende localmente, se hace multifocal, exofítica y de aspecto verrugosa, mostrando también áreas con lesiones eritematosas entremezcladas con las zonas blancas.

COMPORTAMIENTO EVOLUTIVO DE LAS LESIONES

La agresividad de esta entidad no sólo se debe a su alta tendencia a recurrir tras el tratamiento, sino también a la notable tasa de malignización.

Silverman y Gorsky tras 7 años de seguimiento encontraron que un 70'3% de sus pacientes habían desarrollado un carcinoma de células escamosas en el lugar de la LVP. Silverman y Gorsky y col. sugirieron que estos pacientes a menudo desarrollan cáncer de encía, mostrando en su estudio que un 73'7% de pacientes con LVP desarrollan cáncer en esta localización.

Nosotros, en 2004 confirmamos, de acuerdo con lo señalado por otros autores, la gran cancerización de campo que existe en los pacientes con LVP. Más del 50% de los casos de LVP que desarrollan un carcinoma oral de células escamosas, posteriormente desarrollarán segundos tumores primarios en diferentes zonas de la cavidad oral. Ante estos resultados podemos pensar en la hipótesis de un posible agente etiológico viral, debido al corto espacio de tiempo entre la aparición de los diferentes tumores en el mismo paciente. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido implicar ningún virus en su etiología, de forma clara.

La localización de los carcinomas orales de células escamosas en pacientes con LVP no es la típica del carcinoma oral convencional, como el suelo de la boca o la lengua, sino que como hemos señalado previamente, es muy frecuente encontrar cánceres en encías en estos pacientes con LVP.

Diagnóstico

El diagnóstico de la LVP puede ser difícil porque al inicio tiene un carácter inespecífico. Muchas veces se realiza de forma retrospectiva, en base a la clínica y la evolución de las lesiones con su apariencia multifocal y exofítica.

La histología es variable dependiendo del momento evolutivo en que tomemos la biopsia. Podemos encontrar en la histología desde una simple hiperqueratosis, una displasia con diferentes grados de severidad, hasta un carcinoma verrugoso o un carcinoma de células escamosas.

III. CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es el tumor maligno de origen epitelial, más frecuente en la cavidad oral.

Epidemiología. Etiología

Los tumores malignos de la cavidad oral suponen un 4% del total de tumores malignos del organismo, de los cuales el 90% corresponden a carcinomas epidermoides o carcinomas orales de células escamosas.

Su incidencia es variable dependiendo del área geográfica estudiada. Así es mayor en los países asiáticos.

Esta neoplasia es más frecuente en hombres, aunque la incidencia en mujeres está aumentando en los últimos años. La edad de aparición suele ser de 50 a 70 años. La observación en pacientes menores de 30 años es excepcional, sin embargo últimamente se ha observado un incremento en mujeres jóvenes.

En relación a los factores implicados en la etiología del COCE, se ha comprobado que aunque es multifactorial, el tabaco y el alcohol aparecen de momento como los más importantes.

Cuadro clínico

El COCE suele aparecer como una tumoración ulcerada e indurada o como una úlcera dolorosa o no, acompañada a menudo de adenopatías cervicales.

El tamaño de las lesiones suele variar desde unos milímetros hasta varios centímetros.

La localización más frecuente es la lengua, suelo de boca y la zona de paladar blando-pilar amigdalino (75-80% de los casos).

- Las **lesiones iniciales** pueden pasar desapercibidas, ya que en muchas ocasiones son asintomáticas. Se ha observado que el 69% de las lesiones asintomáticas tienen un tamaño de 2 cm o menos.

Suelen tener un aspecto característico: placa de color rojo (eritroplasia), acompañada o no de lesiones de color blanco (eritroleucoplasia). Cambios en el aspecto y en la consistencia a la palpación, de lesiones leucoplásicas, nos deben hacer sospechar que se trate de una lesión maligna.

- **Lesiones avanzadas** pueden presentarse bajo tres formas clínicas:
 - Exofítica: Tumoración de crecimiento de aspecto proliferante y verrugoso. Aparecen como masas sobreelevadas de amplia base y superficie nodular. A la palpación se percibe la infiltración en los bordes y en la base.
 - Ulcerada: Es la forma más frecuente de presentación. Es la típica úlcera neoplásica de forma irregular, profunda, de bordes evertidos, fondo sucio, consistencia dura e infiltración en profundidad.
 - Mixta: Se asocian las formas anteriores.

La *sintomatología* en las lesiones de mayor tamaño suele variar desde una molestia hasta verdadero dolor, sobre todo en las localizadas en la lengua. También pueden referir dolor de oído, hemorragias, movilidad de dientes, halitosis, etc.