

Recibido: 5 de diciembre del 2011 Aprobado: 16 de febrero del 2012

DIAGNÓSTICO Y MARCADORES MOLECULARES DEL POTENCIAL MALIGNO DE LA LEUCOPLASIA ORAL: UNA REVISIÓN

DIAGNOSIS AND MOLECULAR MARKERS OF THE MALIGNANT POTENTIAL OF ORAL LEUKOPLAKIA: A REVIEW

Martha Rebolledo Cobos,¹ Jonathan Harris Ricardo,² Jason Rincón Osorio³

RESUMEN

El término leucoplasia oral (LO) es estrictamente clínico y atribuye a una lesión predominantemente blanca con patrones clínicos e histológicos de características neoplásicas, en asociación común a hábito tabáquico. Debido a esto se propone un diagnóstico provisional de leucoplasia concluyendo con una evaluación de histopatología por medio de una biopsia para confirmación y determinación del grado de displasia epitelial, el cual lleva a determinar y plantear objetivamente una terapéutica con eliminación de factores desencadenantes. La consideración de la leucoplasia como lesión precancerosa proviene esencialmente de los estudios de seguimiento en los que se constata su transformación maligna. Para ello es indispensable conocer la biología molecular, la cual evidencia las formas y mecanismos de conversión de esta entidad precancerosa a cáncer. El objetivo de esta revisión es considerar los métodos de diagnóstico difiriendo de la clínica, encaminado a valorar los posibles marcadores moleculares de potencial maligno más importantes y estudiados de la leucoplasia oral que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de un verdadero carcinoma bucal.

Palabras clave: diagnóstico, leucoplasia oral, marcadores moleculares.

ABSTRACT

The term oral leukoplakia (OL) is strictly clinical and attributed to a predominantly white lesion with clinical and histological patterns of neoplastic characteristics commonly associated with a history of smoking. We therefore propose a provisional diagnosis of leukoplakia concluding with a biopsy to assess the histopathology for confirmation and determination of the degree of epithelial dysplasia, which leads to objectively determine and propose a therapy with the removal of triggering factors. Consideration of leukoplakia as a precancerous lesion comes mainly from follow-up studies that have demonstrated its malignant transformation. It is thus essential to know the molecular biology, which shows the forms and mechanisms of conversion of this precancerous entity to cancer. The objective of this review is to consider methods of diagnosis other than clinical ones, with the aim of evaluating the most important possible molecular markers of malignant potential of oral leukoplakia that have been studied and which play a fundamental role in the development of a true oral carcinoma.

Keywords: diagnosis, oral leukoplakia, molecular markers.

Cómo citar este artículo: Rebolledo Cobos M, Ricardo JH, Rincón Osorio J. Diagnóstico y marcadores moleculares del potencial maligno de la leucoplasia oral: una revisión. Revista Nacional de Odontología. 2012; 8(15): 95-101.

¹ Odontóloga de la Fundación Universitaria San Martín, sede Puerto Colombia. Especialista en Estomatología y Cirugía Oral de la Universidad de Cartagena. Docente de la Fundación Universitaria San Martín, sede Puerto Colombia y Universidad del Magdalena. Correo electrónico: malereco18@hotmail.com

² Odontólogo de la Universidad del Sinú, Cartagena. Especialista en Estomatología y Cirugía Oral de la Universidad de Cartagena. Candidato a Magister en Microbiología Molecular de la Universidad Libre. Docente de la Corporación Universitaria Rafael Núñez. Correo electrónico: j.harris.r@hotmail.com

³ Estudiante de Odontología de la Fundación Universitaria San Martín. Correo electrónico: jarios9@hotmail.com

Introducción

La leucoplasia oral (LO) corresponde a una lesión precancerosa que etimológicamente significa “proliferación blanca”. Fue definida como lesión precancerosa en Uppsala (1994) por un grupo de expertos en patología oral, como una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica e histopatológicamente, con tendencia a la transformación maligna y sin predilección de sexo y raza.^{1,2}

El consumo de tabaco es el factor predisponente más común para su desarrollo, aunque una pequeña proporción de ellas no se asocian con una causa conocida. El consumo de tabaco en combinación con el alcohol es responsable de la mayoría de las LO. Gupta y colaboradores, en India, realizaron un estudio longitudinal a diez años y en las conclusiones afirman que de no presentarse el consumo de tabaco en la población de estudio, la LO no existiría.^{3,4} En los países desarrollados, el consumo del tabaco en la aparición de LO es muy preocupante, ya que se observa cómo los grandes fumadores tienen hasta siete veces más riesgo que los no fumadores, y en muchos casos la desaparición de las lesiones se presenta con el cese del hábito tabáquico.⁵

Otro factor agravante y relacionado con el hábito de fumar es la modificación de esta actividad de forma invertida. Harris y colaboradores muestran la aparición de leucoplasia homogénea en un paciente que fuma dirigiendo la combustión hacia adentro de la cavidad bucal, y concluye que la forma de ejecutar este hábito se relaciona potencialmente con la aparición de esta patología. En contraste con estos argumentos existen algunos casos en que la etiología de la leucoplasia es desconocida, denominándose leucoplasias idiopáticas.^{6,7}

Características clínicas e histopatología

Existen dos tipos fundamentales de leucoplasia: la homogénea y la no homogénea. Esta última se subdivide en nodulares, exofíticas y leucoeritroplasia. La leucoplasia homogénea es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral, uniformemente plana, con una fina apariencia que puede presentar surcos o hendiduras poco profundas y de consistencia no indurada

(figuras 1 y 2). Una leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca o roja con una superficie irregular, nodular o exofítica, también llamada leucoeritroplasia.^{8,9} Las leucoplasias homogéneas suelen ser asintomáticas; el descubrimiento suele ser casual, por lo que el tiempo de evolución de la lesión en muchos casos es desconocido; las formas homogéneas pueden cursar sintomatología.^{10,11}



Figuras 1. Leucoplasia homogénea en paladar

Fuente: fotografías tomadas a pacientes de la consulta de la Clínica Odontológica de la Corporación Universitaria Rafael Núñez



Figuras 2. Leucoplasia homogénea en cara dorsal de lengua

Fuente: fotografías tomadas a pacientes de la consulta de la Clínica Odontológica de la Corporación Universitaria Rafael Núñez

La LO puede presentar un patrón histopatológico variable, desde una hiperqueratosis sin displasia epitelial hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia del epitelio (figura 3). Atendiendo a la presencia de displasia como dato fundamental, clásicamente se han distinguido dos tipos de leucoplasia: las displásicas y las no displásicas. Las LO con displasia suelen corresponderse con las formas clínicas no homogéneas y pueden estar sobreinfectadas por *Candida albicans*. En las leucoplasias sin displasia el infiltrado inflamatorio del corion suele ser escaso o está ausente.^{12, 13}

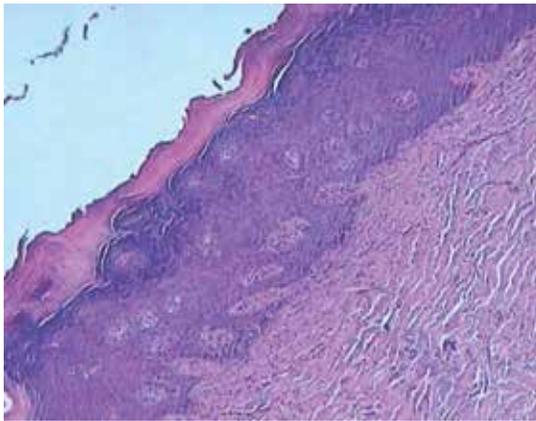


Figura 3. Corte histológico donde se muestra hiperqueratosis e hiperplasia del epitelio

Fuente: fotografía de corte histológico tomada a la muestra patológica del paciente en laboratorio de patología de la Corporación Universitaria Rafael Núñez

En cuanto a la progresión de lesiones de benignas a malignas es un proceso en inicio genético, que luego se hace evidente a nivel molecular, celular y finalmente se observa de forma clínica, los cuales tienen relación con el potencial maligno en su componente molecular de constitución.^{14, 15}

Diagnóstico

El diagnóstico provisional de la LO se obtiene de forma objetiva, debido a que el término leucoplasia es absolutamente clínico cuando se evidencia una lesión blanca que no puede ser definida como otra entidad conocida, incluyendo el establecimiento de diagnósticos diferenciales. El diagnóstico definitivo se

obtiene luego de la identificación y la eliminación de los factores etiológicos y agravantes. En caso de persistencia de la enfermedad o ausencia de signos que denoten la detención o retroceso de la lesión, se procede a realizar un examen histológico para confirmar la enfermedad.^{16, 17}

Los intervalos de tiempo para identificar una posible mejoría o desaparición de los signos tras retirar los factores potenciales como el tabaco o los posibles irritantes mecánicos son de 15 a 30 días. La realización de una biopsia se debe hacer en todos los tipos de LO, preferiblemente en las zonas induradas, rojizas o hiperplásicas y aquellas regiones que evidencien más afectación (figura 4).^{18, 19} Con el fin de estandarizar el diagnóstico de la lesión, poder unificar los estudios epidemiológicos y protocolizar los tratamientos, se propuso un sistema de clasificación y estadificación de estas lesiones conocido como LCP, que corresponden a: tamaño de la lesión (L), tipo clínico (C) y características histopatológicas (P). Con la observación clínica se puede estadificar en L y C, mientras que el estudio histológico determina el diagnóstico definitivo P.²⁰



Figura 4. Biopsia excisional de lesión clínicamente compatible con leucoplasia homogénea

Fuente: fotografía clínica tomada en paciente que asistió a la Clínica Odontológica de la Corporación Universitaria Rafael Núñez

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las siguientes entidades patológicas:

- Candidiasis oral: el primer paso para establecer el diagnóstico diferencial de una lesión blanca en la mucosa bucal es determinar si se desprende al raspado como ocurre en la candidiasis pseudomembranosa, o no es desprendible, mediante el empleo de una gasa, un baja lenguas u otro instrumento atraumático.^{21, 22}
- Liquen plano y lupus eritematoso: si la lesión se localiza en ambas mucosas yugales deben realizarse diagnósticos diferenciales con estas dos patologías. El diagnóstico definitivo se confirmará con la biopsia y el empleo de técnicas histoquímicas de inmunofluorescencia.^{23, 24}
- Lesiones traumáticas (fibrosis): sobre todo aquellas más frecuentes como la mucosa mordisqueada o indentada y la queratosis friccional; se caracterizan porque una vez eliminada la causa se observará la mejoría de la lesión.²⁵
- Lesiones blancas hereditarias: como el nevus blanco esponjoso, el cual consta de un antecedente familiar.^{26, 27}
- Otras lesiones blancas que intervienen en el diagnóstico diferencial son la leucoplasia vellosa, la lengua geográfica, las quemaduras químicas, lesiones asociadas a virus del papiloma humano (VPH) u otras lesiones hiperplásicas de color blanco.^{23, 28}

Marcadores moleculares

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última reunión de consenso de 1997 considera que la LO es una lesión precancerosa, ya que el carcinoma escamocelular es la neoplasia maligna frecuentemente asociada a lesiones leucoplásicas, y también porque se ha confirmado la transformación a medida que pasa el tiempo de leucoplasia a carcinoma. Cabe resaltar que sólo una pequeña población de pacientes con leucoplasia progresan a hacia carcinomas; debido a esto, el objetivo primordial es la identificación de lesiones leucoplásicas con verdadero potencial maligno en sus marcadores moleculares.^{25, 29}

Los cambios en las configuraciones moleculares de las lesiones premalignas como LO están incrementando paulatinamente en los últimos años, para poder

predecir la evolución de la enfermedad e introducir mayor objetividad en el diagnóstico.³⁰⁻³²

A continuación se presentan los marcadores moleculares actuales y mejor investigados.

Marcadores genómicos

La aneuploidía del material genético se traduce en la pérdida de la diploidía de este ADN, la capacidad genética inestable, y se presenta un ADN con cambios biomoleculares; en cánceres de otras regiones anatómicas del organismo se ha mostrado como un factor pronóstico importante de su evolución. En el estudio de la LO existe controversia en cuanto a su asociación con la displasia epitelial, la pérdida de la heterocigosidad en regiones que contienen genes supresores de tumores, también ha sido reportada la relación con la malignización de lesiones precancerosas. La afectación del material genético en uno de los cromosomas que forman el par tiene mayor o menor relevancia en función de en qué posición se produzca dicha pérdida.^{33, 34} La pérdida de heterocigosidad en los brazos 3p y 9p se ha mostrado asociada a la evolución hacia la malignización de lesiones precancerosas —con un riesgo de 3,8 veces más de sufrir una transformación maligna—. Además, si a estas posiciones se añade la pérdida de material genético en otras (por ejemplo: 4q, 8p, 11q, 13q, 17q), el riesgo se multiplica hasta 33 veces más.^{35, 36}

La mutación del gen supresor de tumores p53 es el cambio genético más frecuente que acontece en el desarrollo de un cáncer. Este gen se encuentra inactivo en lesiones neoplásicas como el carcinoma escamocelular y está evidenciado que su forma mutada tiene una vida media mayor que el de la forma activa. Según Lippman y colaboradores, la expresión de p53 se da en el 90% de las LO y parece estar ausente en las mucosas bucales normales.^{37, 38} Se evidencia que la expresión parabasal clara de p53 podría ser un indicador de desarrollo de carcinoma, incluso ante la ausencia de displasia en el epitelio; además de p53, se han estudiado recientemente otros genes de proliferación celular y apoptosis como Ki67, D1 cyclina, p27 y p63, aunque los resultados no tienen aún capacidad predictiva para el pronóstico de las leucoplasias orales.³⁹

Marcadores angiogénicos

La angiogénesis es el aporte nutricional en el crecimiento y metástasis de los tumores sólidos. Algunos factores de crecimiento como las citocinas inflamatorias y angiogeninas son conocidas como promotoras de la angiogénesis tumoral; las más estudiadas son:

- VEGF/VEGF-R (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor): es una citocina con múltiples funciones que controla la angiogénesis y también actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales, realizando la expresión de bc12, Bc12 y VEGF; estas regulan la expresión de la citoquina proangiogénica interleuquina 8 (IL8).^{40, 41}
- NOS2 (óxido nítrico tipo sintasa II): se considera el responsable de la angiogénesis en los cánceres y también de la metástasis tumoral a distancia; la enzima NOS2 se ha encontrado en las metástasis linfáticas.
- PD-ECGF (Factor derivado de las plaquetas, células endoteliales y factor de crecimiento): es una citocina angiogénica que deriva de las plaquetas. Se han encontrado en la microvascularización del carcinoma escamocelular bucal.
- FGF (factor de crecimiento fibroblástico): son una familia de polipéptidos que regulan la proliferación y diferenciación celular. El FGF-1 no está directamente relacionado con el proceso de proliferación celular en el carcinoma escamocelular, aunque una menor concentración de él en la carcinogénesis puede influir en una pobre diferenciación.⁴²

Marcadores de superficie celular

Entre los que se encuentran:

- Carbohidratos: el incremento de la mucina en la superficie celular se relaciona con un aumento en el grado de displasia.
- Antígeno de histocompatibilidad (HLA): las moléculas que forman el complejo de inmunohistocompatibilidad clase I tienen un papel muy importante en la inmunidad.
- Antígeno CD57: se encuentra en la membrana de las células linfoides y nerviosas; en la LO con displasia moderada o severa existe un aumento del

porcentaje de linfocitos CD57, respecto a los tejidos normales.^{43, 44}

Marcadores intracelulares

Como las citoqueratinas, las cuales son estructuras proteínicas de las células epiteliales como los queratinocitos, existen 19 citoqueratinas que se dividen en dos subtipos. Los cambios en la expresión de estas proteínas no se pueden considerar predictores del desarrollo de displasia, pero se encuentran en íntima relación con el desarrollo de cáncer cuando estas proteínas desaparecen. Se ha demostrado que la expresión de CK19 y CK8 en la capa de células suprabasales de la mucosa oral puede utilizarse como marcador diagnóstico de lesiones precancerosas orales y la expresión de CK19 se ha localizado en las fases iniciales de la carcinogénesis.⁴⁵⁻⁵⁰

Conclusión

Es indispensable e importante que se continúen trabajos de investigación en el ámbito de la biología molecular y genética de nuevas técnicas, en el proceso de transformación de las lesiones precancerosas como la LO en un verdadero carcinoma. Esto con el fin de tener mejores métodos diagnósticos, mayor control y prevención, dado que esta enfermedad es autorresolutive si se detecta a tiempo.

Referencias

1. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras-López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Nov 2010; 15(6): e832-8.
2. Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MA. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. Mar-Abr 2009; 75(2): 295-9.
3. Martínez A, Carmona C, Medina E. Comportamiento del cáncer oral en los pacientes atendidos en la unidad de estomatología del Hospital Universitario de Cartagena entre enero de 1991 y diciembre de 1998. *Rev Colomb Neumol*. 2000; 12: 13-17.
4. Gupta PC, Ray CS. Smokeless tobacco and health in India and South Asia. *Respirology*. Dic 2003; 8(4): 419-31.

5. Nachón García MG, García-Rivera ME, Nachón-García FJ, Hernández-Parra TG, Hernández-Lira G. Tabaquismo y cáncer bucal: una revisión teórica. *Rev Med UV*. 2010; 10(1): 31-37.
6. Harris J, Romero J. Leucoplasia homogénea asociada a tabaquismo invertido. *Revista científica: Ciencia y Salud Virtual*. 2010; 2(1): 1-6.
7. Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005; 71(3): 161-5.
8. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol*. Feb 2011; 16(1): 5-14.
9. Chandra P, Govindraj P. Prevalence of oral mucosal lesions among tobacco users. *Oral Health Prev Dent*. 2012; 10(2): 149-53.
10. Huber MA. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. *Clin Dermatol*. May/June 2010; 28(3): 262-8.
11. Lima JS, Pinto Ddos S Jr, Sousa SO, Corrêa L. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. *Braz Oral Res*. Nov/Dic 2012; 26(6): 543-9.
12. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(1): 47-62.
13. Melrose RJ. Premalignant oral mucosal diseases. *J Calif Dent Assoc*. Ago 2001; 29(8): 593-600.
14. Sudbø J, Bryne M, Mao L, Lotan R, Reith A, Kildal W, Davidson B, Sjøland TM, Lippman SM. Molecular based treatment of oral cancer. *Oral Oncol*. Dic 2003; 39(8): 749-58.
15. Sun Z, Gong Y, Huang J. Analysis of relationship between risk factors of malignant transformation of oral leukoplakia and the LSCP system. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. Sep 2001; 36(5): 364-6.
16. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. Ene 2008; 37(1): 1-10.
17. Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ*. Abr 2001; 65(4): 322-7.
18. Van der Waal I, Scully C. Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 4. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa. *Dent Update*. Mar 2011; 38(2): 138-40.
19. Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av Odontostomatol*. 2009; 25(2): 83-7.
20. Martínez-Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontostomatol*. 2008; 24(1): 33-44.
21. Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician*. Jun 2008; 54(6): 870-5.
22. Chiu CT, Li CF, Li JR, Wang J, Chuang CY, Chiang WF et al. Candida invasion and influences in smoking patients with multiple oral leukoplakias--a retrospective study. *Mycoses*. Sep 2011; 54(5): 377-83.
23. Amagasa T. Oral premalignant lesions. *Int J Clin Oncol*. Feb 2011; 16(1): 1-4.
24. Sudbo J, Reith A. When is an oral leukoplakia premalignant? *Oral Oncology*. 2002; 38(8): 813-4.
25. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. Feb 1996; 25(2): 49-54.
26. Martelli H Jr, Pereira SM, Rocha TM, Nogueira dos Santos PL, Batista de Paula AM, Bonan PR. White sponge nevus: report of a three-generation family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. Ene 2007; 103(1): 43-7.
27. Andrade M, Mimura MA, Trierweiler M, Ventiades-Flores JA, Miranda FC. Nevus blanco esponjoso familiar. *Rev Cubana Estomatol*. 2010; 47(2): 260-5.
28. Bengel, Wolfgang. Diagnóstico diferencial de patologías de la mucosa oral. *Quintessence*. 2011; 24(2): 100-1.
29. Kim J, Shin DM, El-Naggar A, Lee JS, Corrales C, Lippman SM et al. Chromosome polysomy and histological characteristics in oral premalignant lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Abr 2001; 10(4): 319-25.
30. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol*. Sep 2004; 40(8): 835-40.
31. Wang YF, Shang S, Zhou ZT, Tang GY. [A retrospective analysis on the malignant transformation rate, time and risk factors of oral leukoplakia]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. Feb 2011; 20(1): 55-61.

32. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res.* Feb 2000; 6(2): 347-52.
33. Koontongkaew S, Chareonkitkajorn A, Chavitan A, Leelakriangsak M, Amornphimoltham P. Alterations of p53, pBb, cyclin D1 and cdk4 in human oral and pharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2000; 36: 334-9.
34. Cruz I, Napier SS, van der Waal I, Snijders PJ, Walboomers JM, Lamey PJ et al. Suprabasal p53 immunorexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. *J Clin Pathol.* Feb 2002; 55(2): 98-104.
35. Schildt EB, Nylander K, Eriksson M, Hardell L, Magnusson A, Roos G. Expression of p53, PCNA, ki-67 and bcl-2 in relation to risk factors in oral cancer —a molecular epidemiological study. *Int J Oncol.* Abr 2003; 22(4): 861-8.
36. Zhang L, Cheung K-J, Lam WL, Cheng X, Poh C, Priddy R et al. Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites. *Cancer.* Jun 2001; 91(11): 2148-55.
37. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med.* Abr 2001; 344(17): 1323-6.
38. Piattelli A, Rubini C, Fioroni M, Iezzi G, Santinelli A. Prevalence of p53, bcl-2 and ki-67 immunoreactivity and of apoptosis in normal epithelium and in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg.* May 2002; 60(5): 532-40.
39. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of oral cancer —a review. *J Oral Maxillofac Surg.* Jun 2003; 32(3): 233-45.
40. Wakulich C, Jackson-Boeters L, Daley TD, Wysocki GP. Immunohistochemical localization of growth factors fibroblast growth factor-1 and fibroblast growth factor-2 and receptors fibroblast growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-3 in normal oral epithelium, epithelial dysplasias, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* May 2002; 93(5): 573-9.
41. De Paula AM, Gómez RS. Immunolocalization of p53, Glutathione S-transferase pi and CD57 antigens in oral leukoplakia. *Anticancer Res.* EneFeb 2001; 21(1A): 379-85.
42. Chimenos-Kustner E, Font-Costa I, Lopez-Lopez J. Riesgo de cáncer oral y marcadores moleculares. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004; 9(5): 377-84.
43. Chung-Ji L, Yann-Jinn L, Hsin-Fu L, Ching-Wen D, Che-Shoa C, Yi-Shing L et al. The increase in the frequency of MICA gene A6 allele in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* Jul 2002; 31(6): 323-8.
44. Nie M, Zhong L, Zeng G, Li B. The changes of cytokeratin 19 during carcino-genesis. *Zonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* May 2002; 37(3): 187-90.
45. Xu XC, Lee JS, Lippman SM, Ro JY, Hong WK, Lotan R. Increased expression of cytokeratins CK8 and CK19 is associated with head and neck carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Dic 1995; 4(8): 871-6.
46. Gires O, Mack B, Rauch J, Matthias C. CK8 correlates with malignancy in leukoplakia and carcinomas of the head and neck. *Biochem Biophys Res Commun.* Abr 2006; 343(1): 252-9.
47. Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* May 2003; 32(5): 251-6.
48. Schaaij-Visser TB, Bremmer JF, Braakhuis BJ, Heck AJ, Slijper M, van der Waal I, Brakenhoff RH. Evaluation of cornulin, keratin 4, keratin 13 expression and grade of dysplasia for predicting malignant progression of oral leukoplakia. *Oral Oncol.* Feb 2010; 46(2): 123-7.
49. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* Jun 2010; 46(6): 423-5.
50. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis.* Mar 2007; 13(2): 126-33.