

AUTOFLUORESCENCIA VALOR DIAGNÓSTICO EN PACIENTES REMITIDOS POR EL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER BUCAL

Autor: Dr Orlando Guerra Cobian, Especialista de I Grado en Cirugía Maxilofacial. Auxiliar .Diplomado en Educación Médica Superior. orlando.guerra@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La detección temprana del cáncer en la cavidad bucal produce una reducción significativa de la mortalidad; y el empleo de técnicas diagnósticas que ayudan a su detección clínica son muy oportunas. **Objetivos:** Determinar la eficacia de la autofluorescencia con VELscope en la valoración de lesiones bucales en pacientes remitidos por el PDCB, caracterizar epidemiológicamente los pacientes, clasificar las lesiones a la observación clínica, la visualización bajo fluorescencia y al resultado histopatológico e identificar la concordancia entre las diferentes observaciones. **Materia y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional en una muestra constituida por 22 pacientes remitidos por el PDCB al servicio de cirugía, Facultad de Estomatología .2014. Cada paciente remitido constó a con un formulario, se clasificaron clínicamente las lesiones según riesgo, y acorde a su visualización bajo la fluoroscopia con VELscope V1, se sometieron a estudio histopatológico mediante biopsia y se determinó la presencia de displasia o anaplasia. Se realizó el índice de kappa para determinar concordancia entre visualización fluoroscópica y el resultado histopatológico. **Resultados:** El 31,8% de la muestra con edades entre 66 y más años, y un 54,6 del sexo masculino. Predominaron lesiones en lengua móvil (45,5%) y de bajo riesgo (45,5%). Resultaron positivas a la fluorescencia el 59,1%. Existió una concordancia muy buena entre el diagnóstico bajo fluorescencia en lesiones con displasia moderada, severa y anaplasia y sus hallazgos histopatológicos. **Conclusiones:** La visualización diagnóstica mediante autofluorescencia con VELscope V1 resultó muy útil para el rápido manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes.

Palabras clave: lesiones premalignas bucales, autofluorescencia, diagnóstico

INTRODUCCIÓN

La detección temprana del cáncer en la cavidad bucal produce una reducción significativa de la mortalidad.¹ En Cuba desde 1982 se puso en marcha el Programa de Detección Precoz del Cáncer Bucal (PDCB) y se oficializa mediante resolución ministerial en enero de 1986; es único en el mundo por su cobertura nacional fundamentado en el examen anual del complejo bucal a toda la población de 15 años o más que acuden a la consulta estomatológica o que sean vistos en pesquisaje activo por el estomatólogo o el médico de familia.²

El cáncer bucal es considerado como la séptima neoplasia maligna más común que internacionalmente afecta a la población masculina, sobre todo entre la sexta y octava décadas de la vida,^{3,4} mientras que en Cuba en el 2012 fallecieron 641 pacientes por lesiones malignas de labios, cavidad bucal y faringe, para una tasa de 5,7 por cada 100 000 habitantes, con la siguiente distribución por sexo: 504 defunciones en hombres, para una tasa de 8,9 por 100 000 habitantes de ese sexo, y en mujeres 137 muertes, para una tasa de 3,7 por 100 000 mujeres, y una razón de tasas de 3:7 en hombres/mujeres.⁵⁻⁹

La accesibilidad de la cavidad bucal al examen clínico, citológico y el bajo costo de estos han facilitado la puesta en marcha del PDCB. La importancia de la prevención en sus distintos niveles, en lo que al cáncer bucal se refiere consiste en que el origen de esta enfermedad se relaciona en más de 75 % con agentes externos y los mismos son evitables si nos alejamos de los elementos causantes.¹⁰

A pesar de la aplicación de acciones de salud encaminadas al control del cáncer bucal realizadas en Cuba desde hace varias décadas, no se ha logrado disminuir la mortalidad ni la incidencia de los casos invasivos, asociado a los pocos síntomas que produce y errores diagnósticos, hay deficiencias en el conocimiento de signos y factores de riesgo y el examen para detectar el cáncer bucal necesita incrementarse particularmente entre los fumadores.¹¹

La detección y diagnóstico de neoplasias bucales tradicionalmente se ha basado en la experiencia clínica de los examinadores y su habilidad para identificar cambios subtotales que indiquen su probable aparición. Sin embargo algunas lesiones malignas tempranas son indistinguibles clínicamente de lesiones benignas e incluso algunas se desarrollan en ausencia de lesiones premalignas identificables.¹²⁻¹⁴

Numerosas tecnologías han sido utilizadas para ayudar al diagnóstico del cáncer y precancer bucal.¹³ Dentro de estas ayudas diagnósticas encontramos imágenes por

fluorescencia, espectroscopia óptica, coloraciones vitales, detección fotodinámica, quimioluminiscencia, la citología, la coherencia confocal con microscopía óptica y la tomografía.^{13,15}

Las herramientas luminiscentes de ayuda diagnóstica incluyen 3 tipos fundamentales: el VELscope Vx (con sus distintos modelos), la Vizilite Plus con Tblue y la Microlux/DL.¹⁵

El Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) traducido al castellano telescopio para lesiones visualmente mejorado, es un dispositivo basado en la fluorescencia, creado en Vancouver, Canadá. Su objetivo es funcionar como método de diagnóstico adyuvante para la detección precoz de lesiones precancerosas con actividad celular atípica.¹⁵ Esta luz azul es reflejada en la mucosa provocando su fluorescencia. Los colores que se observan a través del VELscope V1 son el verde, amarillo y rojo.^{16,17}

El VELscope V1 busca identificar los tejidos anormales de la mucosa mediante su morfología y química observando sus características de absorción y reflexión de luz fluorescente. Los responsables de la fluorescencia de los tejidos son los Fluoróforos, en la mucosa oral encontramos la Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NADH) la cual se excita a 340 nm y fluoresce a 450 nm, Flavín adenín dinucleótida (FAD) que se excita a 450 nm y fluoresce a 515 nm y las fibras de colágeno que se excita a 250 nm y fluoresce a 550 nm. El VELscope Vx interactúa con las fibras de colágeno y el FDA.^{17,18}

Cuando el epitelio muestra displasias en sus células, sus núcleos sufren cambios morfológicos, aumenta el grosor de su diámetro lo cual provoca que la luz emitida por el VELscope V1 se absorba y distribuya en su interior dando como resultado una falta de fluorescencia, que se observa como un verde opaco.¹⁶⁻¹⁸

Otra razón por la cual existe una pérdida de fluorescencia son los cambios producidos en el estroma, uno de ellos es el aumento de vasos sanguíneos y capilares que nutren al nuevo crecimiento de células mutadas, absorbiendo la luz azul con mínima fluorescencia. El segundo es la pérdida de fibras de colágeno lo cual se da por la progresión de la displasia que obliga al colágeno a dar paso a las células en división atípica, lo que causa la absorción de la luz azul sin reflexión.^{17,18}

El VELscope V1 es empleado para el diagnóstico precoz de lesiones pre – cancerosas y lesiones malignas en estadios tempranos, dada su capacidad de discernir tejidos normales de anormales, y en menor grado es capaz de diferenciar los cambios benignos de los de tipo displásico y maligno. También es utilizado en el campo quirúrgico, para determinar los bordes de la lesión maligna, para así proceder a una resección completa de la patología.¹⁹

Dentro de sus ventajas se reportan: permite el diagnóstico precoz de células atípicas, es un equipo portátil de fácil manejo, su fuente de luz es eléctrica, no es necesario aplicar sustancias que acondicionen la mucosa ni tinciones para poder observar las lesiones, las imágenes pueden ser fotografiadas o videograbadas y es capaz de detectar lesiones de todo tipo sean estas leucoplasias, eritroplasias, infecciosas, tumorales y otras.^{20,21}

El empleo de la autofluorescencia ha ido ganando en adeptos como complemento valorativo inicial del examen de la cavidad bucal para evaluar la presencia de lesiones y su potencial carcinogénico. Ha contribuido a eliminar el denominado tiempo de seguimiento de muchas lesiones aparentemente inocuas bajo vigilancia clínica que han exhibido cambios displásicos severos o incipientes anaplásicos que podían progresar bajo el ambiguo “periodo de seguimiento”, esto explica porqué el 50% de los cánceres bucales al momento del diagnóstico están en estadios avanzados.^{16, 22,23}

Basándonos en los estudios anteriores, donde se exhiben los resultados satisfactorios de la aplicación de la autofluorescencia bajo el Velscope en el diagnóstico y el manejo quirúrgico de lesiones de la cavidad bucal, y tomando como premisas objetivas la afluencia de un número considerable de pacientes a nuestro servicio remitido bajo el Programa de detección precoz del cáncer bucal; y la presencia del equipo en nuestro departamento. Nos damos a la tarea de desarrollar la presente investigación para evaluar la efectividad de la autofluorescencia con el Velscope en el diagnóstico temprano de lesiones, y su concordancia con los resultados histopatológicos de los especímenes analizados; expresados en la rápida toma de conducta ante las evidencias reportadas de los hallazgos con baja autofluorescencia. Teniendo además como objetivos: caracterizar la muestra estudiada según las variables sociodemográficas edad y sexo, distribuir

topográficamente las lesiones y clasificar clínicamente las lesiones según riesgo de cancerizarse.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal en un universo constituido por 29 pacientes que constituyeron la totalidad de los pacientes remitidos por el programa de detección precoz del cáncer bucal, por presentar lesiones en la cavidad bucal al Servicio de Cirugía. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez ", para recibir tratamiento en el periodo comprendido entre enero del 2014 y enero del 2015.

La muestra de estudio quedo conformada por 22 pacientes los cuales cumplían los siguientes criterios de inclusión: pacientes remitidos por el programa de detección precoz con modelos oficiales del mismo, pacientes que acudieron a la consulta en su valoración inicial el día viernes (día con presencia de los investigadores), pacientes que como parte de su manejo terapéutico o diagnóstico se efectuó una biopsia incisional o excisional en sitio asociado a mayor cambio en la autofluorescencia , pacientes que tenían registro fotográfico de autofluorescencia e histopatológico de la lesión motivo de remisión. Pacientes con respuesta positiva al consentimiento informado.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no cumplieran con alguna de las condicionantes anteriores, o los pacientes en que la valoración a la autofluorescencia o en el estudio histopatológico inicial no fuera conclusivo.

Los pacientes del estudio además de su modelo oficial de remisión del programa de detección precoz del cáncer bucal contaron con un formulario para la recolección de datos que contenía datos administrativos y problemáticos.

La metodología de manejo del paciente incluyo: interrogatorio, examen físico bucal y regional bajo luz blanca incandescente, examen completo de la cavidad bucal bajo la luz fluorescente del VELscopeV1 de procedencia canadiense, toma de biopsia incisional o excisional de la lesión objeto de remisión, y seguimiento del mismo.

Las variables operacionalizadas fueron: edad(expresadas en grupos de 16-25, 26-35,36-45, 46-55 ,56-65 ,66 y más), sexo, localización de lesión (según programa del PDCB², riesgo de cancerización de la lesión (alto, medio y bajo) según clasificación de la Asociación Norteamericana del Cancer ¹³; Visualización bajo autofluorescencia

clasificada en: visualización con fluorescencia negativa aquella que exhibía una coloración verde pálido brillante, que presupone no hay displasia epitelial; y visualización con fluorescencia positiva aquella mucosa que exhibía una disminución marcada de su coloración verde brillante observándose como manchas oscuras sin brillantez presupone displasia o anaplasia. El diagnóstico histopatológico donde se valoró los siguientes cambios histopatológicos: no presencia de displasia epitelial, presencia de displasia epitelial leve, moderada o severa; o presencia de anaplasia con criterios de carcinoma espinocelular y nivel de concordancia según índice de kappa (0.20 Pobre ,0.21 – 0.40 Débil, 0.41 – 0.60 Moderada, 0.61 – 0.80 Buena y 0.81 – 1.00 Muy buena).

Todas las lesiones fueron biopsiadas mediante técnicas incisionales o escisionales, colocadas en solución de formalina al 4%, y preparadas en cortes de parafina coloreadas mediante técnica de hematoxilina –eosina.

Los pacientes estudiados independientemente del resultado de su estudio histopatológico fueron sometidos a un seguimiento clínico y control de los factores de riesgo como parte del PDCB. Previamente, a los pacientes se les explicó la realización de este estudio y sus beneficios, el cual no conllevaría modificaciones en la progresión de su proceso patológico, ni en la terapéutica a instaurar para el mismo y a continuación se solicitó el consentimiento informado para su inclusión. Se implementó durante toda la investigación la adecuada protección y cuidado de los investigadores los cuales fueron previamente calibrados y estandarizados para el proceder.

Los datos obtenidos del formulario, la visualización bajo fluorescencia, y el estudio histopatológico fueron agrupados y procesados estadísticamente; se ejecutaron el promedio, desviación estándar y sometidos al test estadístico Índice de Kappa (k) para determinar la concordancia entre visualización bajo fluorescencia (positiva y negativa) y la presencia o no de displasia , o anaplasia , determinando el porcentaje de discordancia y concordancia.

RESULTADOS

La distribución de pacientes acorde a grupo de edades y sexo en la muestra estudiada de pacientes remitidos por el programa PDCB se exhibe en la tabla 1.

Tabla1. Distribución de pacientes acorde a grupo de edades y sexo. Servicio Cirugía. Facultad de Estomatología 2014.

Edad	Femenino		masculino		Total	
	No	%	No	%	No	%
16-25	1	4,5	0	0,0	1	4,5
26-35	2	9,1	2	9,1	4	18,2
46-55	2	9,1	2	9,1	4	18,2
56-65	2	9,1	4	18,2	6	27,3
66 y más	3	13,6	4	18,2	7	31,8
total	10	45,4	12	54,6	22	100,0

$$X=58,9$$

$$DE=13,25$$

$$\text{Edad Modal}= 61$$

Se observa que predominaron pacientes con edades comprendidas entre 66 y más años en un 31,8% de la muestra estudiada y el sexo masculino constituyó el más remitido por lesiones bucales en un 54,6%. La edad promedio del grupo fue de 58,9 años.

La tabla 2, exhibe la distribución topográfica de las lesiones del grupo de pacientes estudiados remitidos por el programa de detección precoz de cáncer bucal.

Tabla 2 Distribución topográfica de lesiones en pacientes remitidos por PDCB en la muestra estudiada. Servicio Cirugía. Facultad de Estomatología 2014.

Localización	No	%
Labio superior	0	0,0
Labio inferior	4	18,2
Lengua base	1	4,5
Lengua móvil	10	45,5
Encía superior	0	0,0
Encía inferior	0	0,0
Paladar duro	2	9,1
Paladar blando	1	4,5
Suelo de boca	0	0,0
Mucosa del carillo	4	18,2
Bucofaringe	0	0,0

Total	22	100,0
-------	----	-------

Se aprecia que un 45,5% de las lesiones se localizaron en la parte móvil de la lengua, seguida de la mucosa del carillo y labio inferior los cuales registraron un 18,2% del total de lesiones respectivamente. No se registraron lesiones en encía, labio superior suelo de boca ni en bucofaringe.

Tabla 3. Distribución de lesiones acorde a potencial carcinogénico. Servicio Cirugía. Facultad de Estomatología 2014.

Lesiones según riesgo	No	%
Alto riesgo	8	36,3
Bajo riesgo	10	45,5
Riesgo intermedio	4	18,2
Total	22	100,0

La tabla 3, clasifica las lesiones objetos de estudio según su riesgo para carcinogénesis o carcinoma potenciales. Las lesiones clasificadas como de bajo riesgo constituyeron las prevalecientes dentro de la muestra estudiada constituyendo un 45,5% del total de las mismas. Resulta relevante que 8 lesiones un 36,3% resultaron clasificadas de inicio lesiones de alto riesgo.

La tabla 4, exhibe la distribución de lesiones según resultados de la visualización bajo fluorescencia y los resultados del estudio histopatológico de la mismas.

Tabla 4. Distribución de lesiones según valoración de fluorescencia y estudio histopatológico. Servicio Cirugía. Facultad de Estomatología 2014.

	No displasia		Displasia epitelial leve		Displasia epitelial moderada		Displasia epitelial severa		anaplasia		total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Fluorescencia negativa	7	31,8	2	9,1	-		-		-		9	40,9
Fluorescencia positiva	1	4,5	3	13,6	2	9,1	4	18,3	3	13,6	13	59,1
total	8	36,3	5	22,7	2	9,1	4	18,3	3	13,6	22	100

Se observa que el 40,9% de las lesiones resultaron negativas a la observación bajo fluorescencia con VELscope y el 59,1% fueron positivas. De las positivas a la fluorescencia solo una lesión, resulto negativa al diagnóstico histopatológico al no exhibir ni displasia epitelial ni anaplasia. De las lesiones fluorescentes positivas el 13,6% presento anaplasia y un 41% exhibió diferentes grados de displasia epitelial.

La concordancia entre los resultados de la visualización bajo fluorescencia y los hallazgos histopatológicos de displasia epitelial y anaplasia se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Concordancia diagnóstica autofluorescencia- alteración histopatológica identificada. Servicio Cirugía. Facultad de Estomatología 2014.

	concordancia	discordancia	total	k	nic
No displasia	7 (87,5%)	1(12,5%)	8	0,873	Muy buena
Displasia epitelial leve	3(60%)	2(40%)	5	0,599	moderada
Displasia epitelial moderada	2(100%)	0	2	1	Muy bueno
Displasia epitelial severa	4 (100%)	0	4	1	Muy bueno
Anaplasia	3 (100%)	0	3	1	Muy bueno
total	19 (86,3%)	3(13,7)	22	0,860	Muy buena

Se evidencia que la visualización mediante la autofluorescencia con VELscope en la totalidad del grupo exhibió una concordancia muy buena para fluorescencia positiva asociada a cambios displásicos y anaplásicos, evidenciando mejores concordancia en la displasia moderada, severa y la anaplasia. Dentro de los análisis según condición histopatológica la que exhibió menor concordancia resulto la displasia epitelial leve la cual concluyo con una concordancia moderada

DISCUSIÓN

En nuestro estudio una muestra de 22 pacientes de los 29 pacientes remitidos por el programa de detección precoz para el cáncer bucal de la cavidad bucal donde predominaron pacientes con edades entre 66 y más años con una edad promedio de 58,9 aunque con bastante dispersión. Estos valores para casos remitidos por

lesiones bucales concuerdan con lo referido por Quintana²⁵ y Niorgy¹. Pero difiere de lo reportado por Hanken¹⁶ en una muestra más selectiva que evaluó y comparó estudios con autofluorescencia donde el promedio de edad resulto algo inferior.

El sexo masculino como mayor portador de lesiones premalignas y malignas de la cavidad bucal se reportó en nuestro análisis lo que coincide con la totalidad de los estudios revisados.^{1,7,9,12,14,25}

La alta prevalencia de lesiones linguales existente en nuestro estudio donde la totalidad de estas supero la mitad de las lesiones coincide con lo reportado por Mortazavi¹² y Batista Castro⁹, pero difiere de lo reportado por Quintana²⁵ que encontró mayor número de lesiones en mucosa del carrillo. Es destacable que en nuestro estudio la mayoría de lesiones linguales fueron en parte móvil.

Según la clasificación de CEC de potencial carcinogénico de lesiones bucales en nuestro estudio cerca de la mitad de las lesiones quedaron sujetas a un bajo riesgo de carcinogénesis en la evaluación inicial, lo que contrastó con el examen bajo fluorescencia inicial que reflejó mayor número de lesiones con posibles cambios displásicos o anaplásicos, estos hallazgos en relación con el estudio histopatológico final no resultaron muy diferentes encontrándose de las 8 lesiones reportadas de alto riesgo inicial, del total analizado 9 presentaron displasias moderadas, severas o anaplasia. Estos hallazgos concuerdan con lo planteado por Laronde²⁵ y Hanken¹⁶ donde los hallazgos bajo autofluorescencia mejoraron las posibilidades diagnósticas, particularmente en casos con displasia moderada y severa.

Se precisó en nuestro estudio una concordancia muy buena entre la visualización bajo autofluorescencia y el resultado histopatológico para lesiones con displasia severa y anaplasia, no siendo así para casos de displasia leve que concordó moderadamente estos resultados se equiparan a lo reportado por Epstein¹⁵ y Hanken¹⁶, y superan lo registrado por Laronde.²⁵

Evaluando la comparación de la evaluación inicial de riesgo, el examen a la autofluorescencia y el estudio histopatológico se puede precisar el papel importante del segundo examen para recomendar un estudio histopatológico inmediato o sugerir la exéresis quirúrgica de las lesiones.

CONCLUSIONES

En la muestra de pacientes remitidos por el programa de detección precoz del cáncer bucal predominaron pacientes con edades comprendidas entre 66 y más años; y del sexo masculino. Las lesiones se localizaron predominantemente en la parte móvil lingual, la mucosa del carillo. Al examen clínico inicial predominaron lesiones clasificadas como de bajo riesgo a cancerizarse. La fluorescencia positiva predominó a la visualización bajo autofluorescencia con VELscope V1. El mayor número de lesiones remitidas no presentó displasia epitelial y existió una concordancia muy buena entre la visualización fluoroscópica positiva y la presencia de displasia epitelial moderada, severa y la anaplasia, y la total del grupo examinado redundando en que la visualización mediante autofluorescencia con el dispositivo VELscopeV1 constituyó un elemento diagnóstico importante para una rápida intervención diagnóstica-terapéutica de las lesiones remitidas por el PDCB.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Niorgy RR, Álvarez Blanco Y. Caracterización de las remisiones del Programa de Detección Precoz del cáncer bucal al segundo nivel de atención en el área norte de Ciego de Ávila. MediCiego[serial on the Internet]. 2012 May. [citado Marzo 5, 2015]; 18(1):12-14. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol18_supl1_2012/articulos/t-13.html
2. Santana Garay JC. Prevención y Diagnóstico del Cáncer. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004 p. 38-45, 59.
3. Antunes Freitas D, Moura Pereira M, Moreira G, Fang Mercado L, Díaz Caballero A. Cáncer de lengua en un paciente con Alzheimer. Rev Cubana Estomatol. 2011 [citado 4 Nov 2015]; 48(2): 156-61. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/est/vol48_2_11/est08211.htm
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchel R. Robins Basic Pathology. 8 ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 582-3.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. 2012. La Habana: MINSAP [citado 27 Ene 2015]; 2013. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf.
6. Escalona V R. Diagnóstico histopatológico de cáncer bucal en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". MEDISAN. [serial on the Internet]. Feb 2015. [citado 4 Marzo 2015]; 19(2) . Disponible en <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S1029-30192015000200011&lang=es>.
7. Achiong Estupiñán F, Morales Rigau JM, Dueñas Herrera A, Acebo Figueroa F, Bermúdez González CL, Garrote Rodríguez I. Prevalencia y riesgo atribuible al tabaquismo. Matanzas: CPHE. Rev Cubana Hig [internet]. 2006[citado: 2011 jun 02]; 44(1): [aprox4p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hie/vol44_1_06/hie01106.htm
8. Ros Lluch N, Chimenos Küstner E, López López J. Alimentos contra el cáncer oral. Av Odontoestomatol [Internet]. 2009 Jun [citado 2011jul. 15]; 25(3): [aprox7p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

9. Batista Castro Z, Rodríguez Pérez I, Miranda Tarragó J, Rengifo Calzado E, Rodríguez Obaya T, Fernández Jiménez ME. Caracterización histopatológica de la leucoplasia bucal en La Habana durante 10 años. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. Dic 2011 [citado 8 Abr 2014];48(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072011000400004&lng=es
10. Mendoza M, Ordaz AM. Intervención educativa para la prevención del cáncer bucal en adultos mayores. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río* [Internet]. JUL-AGO 2013 [citado 8 Marzo 2015]; 17(4). Disponible en <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S1561-31942013000400004&lng=es>
11. Morales N D, Rodriguez Lay L. Importancia del Programa de Detección Temprana del cancer bucal en Cuba. *Rev Hab Ciencias Médicas*. [Internet]. Oct-Nov 2009 [citado 8 Marzo 2015]; 8(4). Disponible en <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S1729-519X2009000400012&lng=es>
12. Mortazavi H, Baharvand M. Oral Potentially Malignant Disorders: An Overview of More than 20 Entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. [serial on the Internet]. 2014 Mar. [cited Marzo 5, 2015]; 8(1): 6–14. Available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4091702/pdf/jodddd-8-6.pdf>
13. Gillenwater A. Oral Premalignancy: New Methods of Detection and Treatment. *Curr Oncol Rep*. [serial on the Internet]. 2006 Mar. [cited March 5, 2015]; 8(2): 146–154. Available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2773158/pdf/nihms140050.pdf>
14. Rhodus NL, Kerr AR. Oral cancer: leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am*. [serial on the Internet]. 2014 April. [cited March 5, 2015]; 58(2):315-40. Available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655525#>
15. 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*. [serial on the Internet]. 2008 march. [cited March 5, 2015]; 54:870–5 .Available in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426981/>
16. Hanken H, Kraats J. The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*. [serial on the Internet]. 2013 Aug. [cited March 6, 2015]; 9: 23. Available in <http://dx.doi.org/10.1186%2F1746-160X-9-23>
17. Messadi D. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci*. [serial on the Internet]. 2013 Jun. [cited March 6, 2015]; 5(2): 59–65. Available from <http://dx.doi.org/10.1038%2Fijos.2013.24>
18. Awan KH, Morgan PR. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (Velscope™) in the detection of orally potentially malignant lesions. *Oral Oncol*. [serial on the Internet]. 2011 Apr. [cited March 6, 2015];47(4): 274-77. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396880>
19. Rosin MP, Poh CF, Guillard M, Williams PM, Zhang L, MacaUlay C. Visualization and other emerging technologies as change makers for oral cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci*. [serial on the Internet]. 2007 May. [cited March 6, 2015];1098:167–183. Available from doi: 10.1196/annals.1384.039
20. Khan M. OPTIMIZING THE ORAL CANCER EVALUATION. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. Editorial Lippincot 2007. 28(1): 3-10.
21. Mehrotra R. The role of cytology in oral lesions: a review of recent improvements. *Diagn Cytopathol*. [serial on the Internet]. 2012 Jan [cited March 6, 2015]; 40(1): 73-83. Available from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dc.21581/full>

22. Onizawa K., Saginoya H., Furuya Y., Yoshida H. Fluorescence photography as a diagnostic method for oral cancer. *Cancer Lett.* [serial on the Internet]. 1996 Jun [cited March 6, 2015]; 108:61–66. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950210>
23. Olivo M. Advances in Bio-Optical Imaging for the Diagnosis of Early Oral Cancer. *Pharmaceutics* [serial on the Internet]. 2011 sept. [Cited March 5, 2015]; 3(3): 354–378. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857071/pdf/pharmaceutics-03-00354.pdf>
24. Early Detection of Oral Cancer Working Group. Guideline for the Early Detection of Oral Cancer in British Columbia 2008. *J Can Dent Assoc.* [serial on the Internet] 2008 jul. [Cited March 5, 2015]; 74(3):245–252. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401902>.
25. Quintana JC. Comportamiento del plan de detección precoz del cáncer bucal en Artemisa (1990-1994). *Rev Cubana Estomatol.* [serial on the Internet] 1996 Sept. . [Citado Marzo 5, 2015]; 33(3). Disponible en <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S0034-75071996000300002&lang=es>
26. Laronde D Influence of fluorescence on screening decisions for oral mucosal lesions in community dental practices. *J Oral Pathol Med.* [serial on the Internet] 2014 Jan. [Citado Marzo 5, 2015]; 43(1):10. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23750637>