

LA LEUCOPLASIA ORAL: TRASTORNO ENIGMÁTICO

Discurso pronunciado por el
Excmo. Dr. D. José Manuel Aguirre Urizar

En el Acto de su toma de posesión
como Académico de Número el 14 de noviembre de 2024

Academia de Ciencias Odontológicas de España

PREÁMBULO

Excelentísimo señor presidente, excelentísimo señor vicepresidente y excelentísimo señor secretario de la Academia de Ciencias Odontológicas de España, excelentísimas señoras y excelentísimos señores miembros de la Academia, señoras y señores, queridos amigos todos.

Quiero expresar mi profunda gratitud al excelentísimo presidente de la Academia Española de Ciencias Odontológicas, el profesor Antonio Bascones, así como a todas las académicas y académicos por la confianza al proponer mi ingreso en esta ilustre Academia.

Quiero expresar mi agradecimiento al excelentísimo profesor Abel García por su amistad, apoyo y patrocinio para mi ingreso.

La oportunidad de ingresar en esta ilustre institución es un gran honor que me llena de orgullo y emoción.

En primer lugar, desearía tener unas palabras de agradecimiento hacia las personas que han posibilitado que haya llegado a ser lo que soy, y que hoy pueda estar aquí haciendo este discurso.

Nací en Bilbao, en julio de 1953, siendo el segundo hijo de Margarita Urizar, natural del valle de Atxondo, y de Justo Aguirre, natural de Elorrio, y a los 3 años, junto con mi hermano José Ignacio, nos trasladamos a Getxo. Tras realizar el bachillerato superior y el preuniversitario, inicié en 1972 los estudios de la licenciatura de Medicina y Cirugía, inaugurando en Leioa la Facultad de Medicina de la entonces Universidad de

Bilbao, hoy del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, y fui alumno interno de Anatomía Humana con el profesor Rene Sarrat, de Fisiología con el profesor Juan Manuel Gandarias y de Anatomía Patológica con el profesor José María Rivera.

En 1979 obtuve una plaza de MIR en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Cruces del INSS, dirigido por el profesor Rivera Pomar, que ha sido mi maestro, mi jefe y mi amigo. Bajo su dirección aprendí a amar la patología, la clinicopatología y la fisiopatología, así como la docencia universitaria y la investigación. Al finalizar mi formación como especialista en Anatomía Patológica, defendí mi tesis doctoral y realicé los estudios de mi segunda especialidad médica, la Estomatología.

En 1983 tuve la oportunidad de participar en el Congreso Europeo de Patología de Hamburgo, donde conocí a los profesores Jens Pindborg de Dinamarca e Isaïc van der Waal de Holanda que me mostraron, por primera vez, el significado y la belleza de la Medicina y la Patología oral como áreas interesantes e importantes de las Ciencias de la Salud. Su curso sobre patología odontogénica fue inolvidable.

Debo mostrar todo mi agradecimiento a todos los colegas y amigos de la Medicina y la Patología oral, españoles e iberoamericanos, agrupados en las queridas Sociedad Española de Medicina Oral, Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal y Española de Cirugía Bucal. Gracias por todo lo compartido, por todo lo que me han enseñado y por todo su apoyo. Por fortuna para mí, han sido y son muchos, por lo que nominarlos sería interminable, y no voy a hacerlo, no vaya a ser que se me olvide alguno y se sienta ofendido.

Llegado este momento, también quiero agradecer a los que se me opusieron, que gracias a Dios fueron pocos, ya que su oposición fue un gran estímulo para seguir trabajando.

Bajo dos lemas: *“El que resiste gana”* y *“El trabajo bien hecho desarma a tus enemigos”*, y tras 25 años de oposiciones, conseguí ser profesor titular y después Catedrático de Universidad en la Universidad del País Vasco/EHU, institución en la que he desarrollado toda mi vida profesional como profesor universitario sanitario y que me ha permitido aunar la asistencia clinicopatológica, la docencia y la investigación.

No obstante, todo ello no hubiera sido posible sin mi esposa, María Ángeles, mi compañera, que siempre me ha acompañado, me ha apoyado, me ha estimulado, me ha consolado y me ha soportado, tanto en los éxitos como en los fracasos, en las

alegrías como en las penas. Juntos hemos construido nuestra familia con nuestros hijos, Pablo, Diego y Ana, con sus parejas, María y Telmo, y con nuestros nietos, Martín y Lucas. Su cariño y su apoyo han sido parte fundamental del combustible que me ha permitido llegar hasta donde estoy en este momento.

A continuación, con la venia del señor presidente, voy a presentar el discurso de acceso a esta ilustre Academia, titulado:

LA LEUCOPLASIA ORAL: TRASTORNO ENIGMÁTICO

1. GENERALIDADES

Cuando recibí la propuesta para ser miembro de la Academia y me notificaron la fecha de esta sesión, reflexione mucho sobre cuál podría ser el tema de mi discurso. Finalmente, decidí hablar sobre la leucoplasia oral, ya que en esta patología creo que se amalgama toda mi actividad profesional como médico estomatólogo, patólogo, docente e investigador. He añadido el adjetivo de trastorno enigmático porque esta patología potencialmente maligna, todavía presenta muchos enigmas en aspectos muy importantes. Así, todavía no tenemos conocimiento ni evidencia científica significativa sobre: ¿Cómo se desarrolla? ¿Por qué se maligniza? ¿Cómo podemos evitar su malignización? ¿Cuáles son los factores de riesgo? ¿Cómo la debemos tratar?

Este desconocimiento, estos enigmas, vienen de lejos. Así, el texto clásico *Tratado de la Escuela Odontológica Alemana* (Ernst et al. 1936) de 1936 ya incluía a la leucoplasia en el apartado de otras enfermedades mucosas de origen no esclarecido, o el profesor Kurt Thoma, afirmaba en su libro clásico *Estomatología* en 1946 (Thoma 1946) que “la leucoplasia puede mantener su *status quo* durante años sin empeorar”, algo que hoy sería imposible de mantener.

Mi primer contacto con la leucoplasia lo tuve durante mi formación como residente de Anatomía Patológica antes de ser estomatólogo, observando al microscopio queratosis orales y carcinomas epidermoides de la boca, como entonces los denominábamos, desde mi absoluto desconocimiento de esta patología. Fue a través de mi esposa, Marian, que era profesora de Estomatología Médica en la universidad, cuando empecé a leer sobre el precáncer oral y la leucoplasia, su representante más emblemático. Ayudé a Marian a preparar una conferencia que dictó sobre este tema en la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, realizando esquemas, dibujos y diapositivas, lo que me permitió conocer los trabajos de Pindborg, Kramer, Seifert, Axell, Bascones, Silverman, van der Waal, y de otros grandes maestros, viendo las controversias que ya existían y los enigmas que planteaba esta lesión precancerosa oral, algunos de los

cuales, 50 años más tarde, todavía perduran. Gracias Marian por abrirme la puerta de esta fascinante patología como la llamaba el profesor Pindborg, y que desde entonces, ha sido parte muy importante de mi quehacer como profesional sanitario tanto clínico como patólogo, docente e investigador.

La leucoplasia es, sin duda, el trastorno oral potencialmente maligno más representativo y más frecuente de la mucosa oral. Para contextualizar su importancia, debemos referir algunos datos sobre su potencial consecuencia, el cáncer oral. Sabemos que más del 90% del cáncer oral corresponde al carcinoma de células escamosas, el cual todavía muestra una gran morbilidad y una inadmisibile mortalidad, con una supervivencia a los 5 años que no supera el 50%. Además, conocemos que entre el 20 y el 30% de los casos se desarrolla desde un trastorno potencialmente maligno previo, como la leucoplasia. Por ello, realizar un adecuado diagnóstico y un buen manejo de este trastorno, es esencial para mejorar el pronóstico del carcinoma oral de células escamosas (Amezaga et al. 2024).

Las enfermedades orales son tan viejas como la humanidad y ya aparecen descritas sus características hace mucho tiempo. No obstante, siempre es interesante recordar algunos detalles históricos, en especial las antiguas sinonimias, inductoras de confusión y de enigmas. Hasta el siglo XIX no hay referencias específicas sobre la leucoplasia oral que Plumbé en 1837 describió como "*ichthyosis*", Buzenet como "*plaques blanches des fumeurs*", Sigmund en 1863, como "*psoriasis lingual*", y Kaposi como "*keratosis mucosae oris*". Aunque la primera denominación de "*leukoplakia*" la realizó Rokitansky en lesiones del tracto urinario, fue Schwimmer, profesor de Dermatología de la Universidad de Budapest, quien realizó en 1877 la primera publicación titulada: *Las placas mucosas idiopáticas de la cavidad bucal: la leucoplasia bucal*. Esta denominación se asentó en el Congreso Internacional de Dermatología realizado en Londres en 1881, desechando las otras y relacionándola con el tabaco, la sífilis, el trauma, etcétera, y lo más importante, constatando que podía ser el punto de partida de un epiteloma maligno (Grinspan 1977). A partir de ese momento, comenzó el desarrollo científico de este trastorno, sobretodo desde que pasó a ser responsabilidad directa de los profesionales sanitarios implicados en la salud oral y maxilofacial. En ese contexto, la leucoplasia oral se situó en lo que hasta hace unos años hemos denominado precáncer oral, diferenciando lesiones y enfermedades precancerosas y que desde 2005 se han agrupado bajo la actual denominación de trastornos orales potencialmente malignos (Warnakulasuriya et al. 2007).

Todavía no conocemos la frecuencia general de la leucoplasia oral, ya que los diferentes estudios realizados han señalado una prevalencia muy variable que oscilaría entre el 0,33 y el 11,74%, con una prevalencia media del 1,39% y una global del 3,41% (Mello et al. 2018; Zhang et al. 2023). Esta variabilidad se debe, sin duda, a las características de las poblacionales estudiadas con diferentes factores socioculturales específicos, distintos hábitos tóxicos, dietéticos, diferentes perfiles genéticos, etcétera, y también a los inherentes al diagnóstico de la leucoplasia, realizado, en muchos casos, bajo criterios no consensuados ni estandarizados, lo que constituye uno de los mayores impedimentos para aclarar muchos de los enigmas que todavía presenta esta patología, incluida su prevalencia real.

Desde los primeros estudios clínicos, se ha constatado que la leucoplasia oral es más frecuente en los hombres mayores de 60 años y consumidores de tabaco y alcohol. No obstante, hoy esto se está modificando y sabemos que esta patología también se desarrolla en las mujeres, por lo general de edad avanzada, pero que no han consumido tabaco ni alcohol. En ellas, incluso, es más común un subtipo específico de leucoplasia que presenta un alto potencial de malignización, la leucoplasia verrugosa proliferativa, descrita en 1985 por Hansen, Olson y Silverman, aunque yo soy partidario de denominarla leucoplasia multifocal proliferativa (Hansen et al. 1985; Aguirre-Urizar 2011; Lafuente Ibáñez de Mendoza et al. 2022).

2. DEFINICIÓN

Un enigma importante de la leucoplasia oral deriva de la inexistencia de una definición clara y universalmente aceptada para esta patología, lo que ha producido y produce confusión y heterogeneidad, y afecta a su diagnóstico, a su control y a su manejo terapéutico.

A lo largo del siglo pasado y lo que llevamos de este, se han ido proponiendo sucesivas definiciones que, lamentablemente, se han basado y se siguen basando en aspectos negativos como: “que no se desprende”, “que no es otra enfermedad blanca oral”, “que no es secundaria a causalidad excepto al tabaco”, “que no es siempre blanca”, etcétera.

La primera definición importante la realizó en 1963 un grupo de expertos dirigidos por el profesor Pindborg (Pindborg et al. 1963) que la definieron como: *“una elevación blanca bien delimitada de la mucosa de 5 mm o más, que no puede eliminarse y que no puede atribuirse a otra enfermedad”*. Trascurridos 15 años, en 1978, parte del mismo grupo (Kramer et al. 1978) la redefinió como: *“una mancha o placa blanca que no puede*

caracterizarse mediante su examen clínico o patológico como ninguna otra enfermedad y que su aparición u origen no se asocia con ninguna causalidad física o química, excepto el consumo de tabaco". Esta definición seguía siendo negativa, y además era claramente errónea, ya que señalaba al tabaco como único factor patogénico de la leucoplasia. Tuvieron que pasar 16 años para que un grupo dirigido por el profesor Axéll (Axéll et al. 1996) la redefiniera como: "*una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse como ninguna otra lesión definida y algunas evolucionarán a cáncer*"; siendo la primera vez que se introducía que esta patología puede evolucionar a cáncer. Asimismo, se consolidó la importancia diagnóstica de los tipos clínicos de leucoplasia: homogénea y no homogénea, con sus subtipos.

Esta definición persistió hasta que en 2005 se realizó un workshop auspiciado por la OMS en Londres, presidido por el profesor Warnakulasuriya (Warnakulasuriya et al. 2007), definiéndola como: "*placas blancas de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades o trastornos conocidos que no conllevan un mayor riesgo de cáncer*". En esta reunión, también se agrupó y se renombró a las lesiones y enfermedades precancerosas como trastornos orales potencialmente malignos.

Trascurridos 15 años, en marzo de 2020, en el inicio de la pandemia de la COVID, tuve la oportunidad de participar en Glasgow en una nueva reunión del grupo de la OMS, bajo la presidencia del profesor Warnakulasuriya (Warnakulasuriya et al. 2021), con el objetivo de revisar los trastornos, consensuar su nomenclatura y su clasificación, y marcar unos criterios diagnósticos clinicopatológicos para cada uno de ellos. En esta ocasión, solo se modificó levemente la anterior definición. Señalando que era: "*una placa predominantemente blanca de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades o trastornos conocidos que no conllevan un mayor riesgo de cáncer*". No obstante, lo más importante de esta reunión fue que, por primera vez, se consensuaron unos criterios diagnósticos para cada trastorno, con el propósito de homogeneizar los futuros estudios y poder extraer conclusiones con evidencia científica, capaces de aclarar los enigmas que todavía guarda esta importante patología oral.

Para acabar este apartado, déjenme exponerles la definición que en 2017 propusimos un grupo de colegas españoles en la Guía clínica sobre leucoplasia auspiciada por la Sociedad Española de Cirugía Bucal en colaboración con el Ministerio de Sanidad que señala: "*Leucoplasia es toda aquella placa predominantemente blanca de la mucosa oral que, potencialmente, puede malignizarse tras haber excluido clínica e*

histopatológicamente cualquier otra enfermedad o trastorno blanco definible" (Aguirre-Urizar et al. 2017).

3. ETIOPATOGENIA

Un enigma persistente es el desconocimiento que todavía tenemos sobre la etiopatogenia de la leucoplasia, sobre las causas y los mecanismos de cómo se desarrolla. A pesar de que desde hace mucho tiempo, se ha señalado al tabaco como el principal factor de riesgo, hoy sabemos que no es el único. Al igual que con el cáncer oral, podemos decir que *"no tiene una leucoplasia oral quien quiere, sino quien puede"*. En muchos casos, no somos capaces de conocer la causa o mejor las causas, es decir, van a ser todavía idiopáticas como Schwimmer las denominó hace dos siglos.

Los factores de riesgo como el consumo de tabaco, de alcohol y/o de betel, la inflamación crónica, el trauma oral, ciertas infecciones, procesos sistémicos, etcétera, van a estar implicados en mayor o menor medida en su desarrollo plurifactorial. Todavía existen muchos factores que desconocemos, incluidos los asociados a la susceptibilidad biológica, que van a posibilitar que se desarrolle una leucoplasia oral en un determinado individuo y no lo haga en otro aparentemente similar (Bezamat et al. 2020; Wang et al. 2021; Da Silva et al. 2024; Villa et al. 2024).

Un ejemplo de esta patogenia multifactorial es la que la relacionaría con la enfermedad periodontal. Se conoce que la inflamación crónica oral es capaz de inducir proliferación epitelial y liberar moléculas carcinogénicas como: citoquinas, factores de crecimiento tisular, prostaglandinas y enzimas. Del mismo modo, análisis metagenómicos han revelado diferencias significativas en la microbiota oral de los pacientes con leucoplasia, que presentarían una disbiosis oral especial, similar a la del cáncer oral, y en la que algunos periodontopatógenos conocidos como *Porphyromonas gingivalis* o *Fusobacterium nucleatum*, podrían ser biomarcadores de su desarrollo maligno (Robledo-Sierra et al. 2019; Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al. 2020; Huang et al. 2023; Lan et al. 2023; Herreros-Pomares et al. 2023; Baima et al. 2023; Abdul et al. 2024). No obstante, solo algunos pacientes con periodontitis presentarán leucoplasia y de ellos, solo algunos acabarán desarrollando un carcinoma oral.

El año 1953 fue muy importante en el reconocimiento patogénico del cáncer y del precáncer oral, ya que, por un lado, Slaughter y colaboradores expusieron por primera vez la teoría de la cancerización de campo en la cavidad oral, señalando que el cáncer oral se desarrolla en áreas precancerosas amplias multifocales y que está rodeado por mucosa anormal. Por otro lado, ese mismo año, Watson y Crick describieron en

Nature (Watson & Crick 1953) la estructura molecular helicoidal del ADN, base del desarrollo de los múltiples análisis genéticos que han permitido avances espectaculares en el conocimiento oncológico.

A partir de ese momento, la comunidad científica ha realizado y está realizando multitud de estudios genéticos, epigenéticos y moleculares con el objetivo de desentrañar la carcinogénesis oral que, inicialmente, parecía sencilla de explicar, como un camino regular con alteraciones genéticas asociadas a etapas progresivas desde la mucosa normal a la leucoplasia para acabar en un carcinoma invasor (Califano et al. 1996). Lamentablemente, las investigaciones posteriores han demostrado que el proceso carcinogénico oral no es tan sencillo. La patogenia de la leucoplasia y del cáncer oral es multifactorial y compleja, ya que el cáncer oral no es igual que el esofágico, el laríngeo o el nasal, por mucho que sea morfológicamente de células escamosas, el tabaco sea un carcinógeno principal, se localice en la cabeza y se proyecte linfáticamente al cuello. Además, hoy sabemos que el cáncer lingual no es igual que el gingival o el del suelo de la boca (Amezaga-Fernández et al. 2024).

Sin duda, sería fabuloso conocer la etiopatogenia molecular de la leucoplasia, tanto de las que sufren malignización como de las que no lo hacen, para poder intervenir y evitar su desarrollo maligno (Mithani et al. 2007).

En la búsqueda de biomarcadores diagnósticos y pronósticos que sean conductores y no solo pasajeros, se han descrito multitud de alteraciones moleculares y genéticas con inserciones, deleciones y mutaciones en diferentes regiones cromosómicas, tanto de genes supresores tumorales como de protooncogenes. Es imposible abarcar en este discurso todos los estudios realizados. No se apuren, únicamente voy a referirme a los que he considerado más relevantes. Uno clásico es la presencia de deleciones en los fragmentos 3p14 y 9p21 que incrementarían el riesgo de malignización de la leucoplasia (Mao et al. 1996). Otros estudios prometedores han sido los de las variaciones en el número de copias en ciertas regiones génicas y los de hipermetilación de promotores del ADN (López et al. 2003; Kil et al. 2016), o los del estado de la ploidía y de las pérdidas de heterocigosidad que también han demostrado ser marcadores predictivos del desarrollo maligno (Fonseca-Silva et al. 2016; Odell 2021; Pentenero et al. 2023). No obstante, el fiasco científico que supusieron los trabajos de Sudbø y colaboradores, que llegaron a reconocer hasta una *leucoplasia aneuploide asesina*, hizo mucho daño a estos análisis y a todos los que nos dedicamos a estudiar estos trastornos.

Desde hace años se vienen investigado los cambios en la expresión de múltiples proteínas oncológicas como: p53, p16, citoqueratinas, telomerasas, caspasas, integrinas, ciclinas, MMPs, podoplanina, etcétera, con resultados evidentes en algunos casos, pero no siempre reproducibles ni útiles como marcadores de la malignización (Dikova et al. 2019; Cair et al. 2023; Murthy et al. 2024).

En la actualidad, la patogenia de la leucoplasia y de su potencial desarrollo maligno siguen siendo un gran enigma y conocerla es el gran reto de esta patología, y aunque como se ha sugerido, la malignización se produzca por una evolución clonal neutra, es decir, de forma aleatoria, deberíamos descubrir biomarcadores capaces de predecir la progresión maligna y conocer los mecanismos por los que se produce. Por ello, debemos insistir en la necesidad de seguir investigando este trastorno con estudios bien diseñados, sobre casos bien diagnosticados y bien controlados.

Estoy seguro de que cuanto más profundicemos en las bases genéticas de la leucoplasia, más nos acercaremos a una mejor comprensión del complejo y todavía desconocido proceso de la carcinogénesis oral (Guimarães et al. 2021).

4. CLÍNICA E HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico de la leucoplasia oral debe ser siempre clinicopatológico para diferenciarla de otros trastornos mucosos blancos, obtener información pronóstica sobre su potencial malignización y poder tratarla adecuadamente. Por ello, es fundamental realizar un buen reconocimiento clínico de la o las lesiones leucoplásicas presentes. El diagnóstico clínico clásico basado en la historia clínica y la exploración física es fundamental en esta patología, y no debería guardar enigmas para los profesionales responsables de la salud oral.

Por el momento, no existe evidencia que respalde el uso de metodologías auxiliares que mejoren el diagnóstico clínico tradicional de la leucoplasia (Walsh et al. 2021), y también se ha constatado la falta de evidencia científica de los programas de cribado precoz, por lo que es fundamental que los profesionales sanitarios sean capaces de reconocer los síntomas y signos precoces de esta patología, así como los factores relacionados con su génesis y su pronóstico (Macey et al. 2021; Amezaga-Fernández et al. 2024).

La leucoplasia oral es una placa blanca o mejor predominantemente blanca, fácilmente reconocible y generalmente asintomática, en la que siempre se debe señalar si es homogénea o no, ya que es un dato pronóstico significativo (Warnakulasuriya et al. 2021;

Aguirre-Urizar et al. 2021). Además, debemos medir la lesión y apreciar si es única o multifocal, datos pronósticos significativos (Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al. 2022).

La leucoplasia homogénea es el tipo clínico más común, que aparece como una placa blanca uniforme, bien definida y, ocasionalmente, cuarteada por finas fisuras. La leucoplasia no homogénea, por el contrario, no es uniforme, es rojo-blanca o exofítica, muestra bordes indefinidos y presenta tres subtipos: la eritroleucoplásica, la nodular o moteada y la verrugosa (Warnakulasuriya et al. 2021).

En la actualidad, la aparición de más de 2 lesiones leucoplásicas en un paciente es un dato clínico trascendental, ya que el diagnóstico debe pasar de leucoplasia convencional a leucoplasia multifocal proliferativa. Como he señalado antes, en 1985 Hansen, Olson y Silverman describieron por primera vez este trastorno leucoplásico multifocal proliferativo, persistente, irreversible, recurrente y resistente a la terapéutica que muestra un elevado riesgo de malignización. Desde ese momento, se ha ido acumulando información sobre este trastorno, motivando muchas investigaciones que, lamentablemente, no han resuelto los enigmas que todavía presenta. En 2022, junto con los compañeros de Galicia, realizamos una revisión sistemática y meta-análisis de este trastorno multifocal y propusimos unos criterios diagnósticos sencillos con el objetivo de adecuar su diagnóstico y su control y evitar su infradiagnóstico (Lafuente-Ibáñez de Mendoza et al. 2022).

Como he señalado, para alcanzar el diagnóstico final de una leucoplasia es necesario diferenciarla de otros trastornos orales que también se presentan como lesiones blancas. Los principales diagnósticos que debemos excluir son: candidiasis pseudomembranosa; nevo blanco esponjoso; queratosis alveolar; leucoedema; *morsicatio*; trauma químico; enfermedad liquenoide oral; lupus eritematoso; leucoplasia vellosa, denominación inadecuada, ya que debería denominarse leucoqueratosis por VEB; sífilis secundaria; palatitis nicotínica, diferente del trastorno palatitis por fumar con la candela para adentro; lengua geográfica; candidiasis crónica; hiperplasia reactiva o asociada a VPH; y otros trastornos mucosos. Siempre se debe investigar la posible relación con factores traumático-irritativos, además del consumo de tabaco y alcohol, como ocurre en la queratosis friccional típica de los rebordes edéntulos o en las queratosis postraumáticas yugales o linguales (Chi et al. 2007).

No obstante, el diagnóstico más importante y que siempre debemos descartar es el carcinoma de células escamosas, tanto el convencional como el verrugoso (Warnakulasuriya et al. 2021).

Tras alcanzar el diagnóstico clínico provisional de leucoplasia se debe analizar histopatológicamente para obtener el diagnóstico definitivo final (van der Waal & Axell 2002; van der Waal 2015). Los motivos para realizar una biopsia en todas las leucoplasias son: confirmar el diagnóstico clínico provisional, descartar otros trastornos mucosos orales y valorar la presencia de displasia epitelial. La biopsia sigue siendo la exploración de referencia para el diagnóstico definitivo de las lesiones precancerosas orales. No obstante, en algunos casos, realizar una sola biopsia incisional puede no ser suficiente y/o condicionar un mal diagnóstico, por lo que se deben realizar tantas biopsias como zonas clínicas sospechosas tenga la lesión o lesiones (Aguirre-Urizar et al. 2021, Evren et al. 2023; Pierfelice et al. 2024).

El examen microscópico de una leucoplasia va a mostrar modificaciones inespecíficas del epitelio escamoso y del conectivo coriónico: hiperqueratosis orto y/o para, granulosis, hipertrofia con acantosis y crecimiento crestal o atrofia con aplanamiento crestal, inflamación crónica linfoplasmocítica, proliferación vascular en el corion y, en ocasiones, cambios displásicos, citológicos y arquitecturales que el patólogo debe reconocer, valorar y graduar (Odell et al. 2021).

Todavía la evaluación de la displasia epitelial sigue siendo el dato pronóstico más importante para valorar el riesgo de desarrollo maligno de una leucoplasia, y aunque es la valoración *gold standard*, aún motiva controversia y resultados cuestionables, ya que presenta una significativa subjetividad y una elevada variabilidad inter e intraobservador (Odell et al. 2021; Hankinson et al. 2021).

La displasia epitelial oral no es una entidad clínica, es un aspecto morfológico histopatológico producto de la combinación variable de fenómenos microscópicos indicativos de alteraciones de la maduración y de la proliferación celular epitelial. Por ello, no tiene sentido considerarla o tratarla como si fuera un trastorno clínico, como se está haciendo en algunos estudios (Clarkson et al. 2024; Adeoye et al. 2024). Tampoco se deberían utilizar en esta patología otros términos inadecuados como: displasia liquenoide o leucoplasia proliferativa liquenoide. Utilizar estas denominaciones solo puede inducir a tomar incorrectas medidas terapéuticas o de control en esta importante patología (Aguirre-Urizar & Warnakulasuriya 2023).

Tratando de mejorar la clasificación clásica de la displasia epitelial en leve, moderada y severa, y con el fin de ayudar a los clínicos a tomar decisiones, en 2006 se propuso una nueva clasificación binaria, de displasia de bajo y de alto grado (Kujan et al. 2006). No obstante, esta propuesta simplificadora que, inicialmente, fue muy bien acogida, está siendo cuestionada en la actualidad, señalando que no mejora la del sistema

clásico y que sería mejor realizar una combinación de ambos sistemas (Sperandio et al. 2023). En 2022, se propuso un nuevo sistema sobre datos específicos asociados a la displasia epitelial como: crestas bulbosas, hiperchromatismos, pérdida de cohesión y de estratificación, mitosis suprabasales, y pleomorfismo nuclear; cuya combinación ha mostrado una buena relación predictiva de la malignización y la recidiva (Mahmood et al. 2022). Más recientemente, un grupo holandés ha propuesto usar la displasia diferenciada, basada en la neoplasia vulvar diferenciada, cuya presencia se relacionaría con un mayor riesgo de malignización (Evren et al. 2023; Wils et al. 2023).

En julio de este año, el doctor Khurram nos explicó en Bilbao el novedoso desarrollo de procesos de inteligencia artificial con redes neuronales que, utilizando características morfológicas y espaciales, y emulando marcadores histológicos, podrían predecir la progresión maligna de la leucoplasia en base a las alteraciones displásicas. Este algoritmo automatizado sería capaz de predecir la transformación maligna en lesiones con displasia epitelial oral, superando a los otros sistemas de clasificación, con un rendimiento comparable al del patólogo, constituyendo una solución prometedora para el diagnóstico y la valoración pronóstica (Shephard et al. 2024).

Todos estos estudios no hacen sino mostrarnos el interés y la dificultad que todavía entraña el diagnóstico histopatológico de la leucoplasia oral, con nuevas propuestas metodológicas, algunas inquietantes, sobre todo para los patólogos, que deben ser analizadas cuidadosamente para poder conocer su verdadera utilidad, es decir, su verdadera eficacia diagnóstica y pronóstica.

5. TRATAMIENTO

Los pacientes con trastornos orales potencialmente malignos pueden ser difíciles de manejar, y aunque solo en algunos casos se vaya a desarrollar un carcinoma, conocer el riesgo de malignización va a ser el elemento clave para tomar decisiones sobre su tratamiento (Kerr y Loidi 2021).

Lamentablemente, todavía no existen directrices consensuadas para el tratamiento de la leucoplasia oral (Birkeland et al. 2023; Pentenero et al. 2023). La evidencia científica disponible sobre las intervenciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento es muy limitada. En este momento no existe evidencia de ningún tratamiento eficaz para prevenir el desarrollo maligno de la leucoplasia, y aunque algunas terapias parecen ser eficaces en la resolución de las lesiones, son frecuentes las recurrencias y algunos efectos adversos (Lodi et al. 2006; 2016).

Se han evaluado múltiples agentes sistémicos y tópicos, como vitamina A, retinoides, carotenoides, bleomicina, inhibidores de proteasas vegetales, extractos y mezclas de hierbas, y otros muchos. Desgraciadamente, ningún estudio ha aportado evidencias significativas de una reducción mayor del riesgo de desarrollo maligno que el placebo (Lodi et al. 2016; Palma et al. 2023).

Tampoco existe evidencia de que el abandono de los factores de riesgo, como el consumo de tabaco, implique la resolución de las lesiones, aunque algunas leucoplasias desaparecen tras dejar el tabaco (van der Waal & Axéll 2002).

En 2002, van der Waal y Axell propusieron un sistema de clasificación y estadiaje de la leucoplasia teniendo en cuenta su tamaño y la presencia de displasia epitelial, con el fin de promover una notificación uniforme y su terapia que no ha obtenido mucho éxito. La actitud que ha prevalecido hasta ahora es la de tratar quirúrgicamente todas las leucoplasias con displasia de alto grado, aunque no hay suficiente evidencia científica que la sustente (Lodi et al. 2016, Liu W et al. 2024). La cirugía convencional con bisturí frío sigue siendo el tratamiento de primera línea para las leucoplasias de “alto riesgo”, ya que permite eliminar toda la lesión con márgenes adecuados y realizar su correcta valoración histopatológica. No obstante, sabemos que cualquier leucoplasia puede malignizarse y que el riesgo de recurrencia y de desarrollo maligno no desaparece aún cuando la lesión leucoplásica haya sido extirpada completamente (Holmstrup et al. 2006, Lodi & Kerr 2021). Recientemente, hemos tenido la oportunidad de conocer los resultados iniciales de un ensayo clínico aleatorizado en Italia sobre el tratamiento quirúrgico (Lombardi et al. 2024) que señala un mayor riesgo de malignización para las leucoplasias con displasia del grupo de “esperar y observar” que para las leucoplasias con displasia del grupo de “eliminación quirúrgica”.

Otro aspecto muy importante en esta patología que todavía no se ha resuelto es el control de estos pacientes tras su diagnóstico y/o tratamiento. Es mi opinión, que todos los pacientes con leucoplasia, tratados o no, deben ser controlados de por vida, a intervalos que deben variar en dependencia de los factores de riesgo presentes y de la evolución de cada caso.

Finalmente, dado que todavía no disponemos de suficiente evidencia sobre ningún tratamiento para la leucoplasia capaz de prevenir su desarrollo maligno, debo señalar de nuevo la necesidad de realizar investigación de calidad para evaluar adecuadamente su eficacia y seguridad (Lodi et al. 2016; Lodi & Kerr 2021).

6. DESARROLLO MALIGNO

Desde hace casi dos siglos, conocemos que las leucoplasias orales son trastornos potencialmente malignos, y desde entonces se han realizado multitud de estudios tratando de conocer la verdadera magnitud del riesgo de desarrollo maligno y los factores asociados (Speight et al. 2018; Guan et al. 2023). El porcentaje del riesgo obtenido en los estudios más antiguos ha sido muy variado, desde un 0,09 a un 38,5% de los casos, claro signo de su heterogeneidad, que ha motivado la realización de nuevos análisis con metodologías más precisas y confiables (Ahn & Kang 2018), tratando de concretar el riesgo real de este desarrollo maligno que, por lo general, se situaría entre el 5 y el 10% (Aguirre-Urizar et al. 2021; Pimenta-Barros et al. 2024).

En 2021, realizamos con el profesor Warnakulasuriya una revisión y metaanálisis sobre los estudios publicados entre 2015 y 2020, en el que obtuvimos un desarrollo maligno del 9,8% (Aguirre-Urizar et al. 2021). Los factores de riesgo que resultaron significativos fueron: tener una edad avanzada, mayor de 50 años, ser mujer, localizarse en la lengua, ser clínicamente no homogénea y presentar displasia epitelial. Curiosamente, no resultaron significativos otros factores como tener un gran tamaño y consumir tabaco.

Este septiembre, acaba de publicarse un riguroso estudio meta-analítico en el que he tenido la fortuna de participar con los profesores Warnakulasuriya y González-Moles (Pimenta-Barros et al. 2024) realizado con el objetivo de actualizar la evidencia sobre la transformación maligna de la leucoplasia oral incluyendo todos los estudios publicados desde 1934. En este trabajo sobre 55 estudios, la mayoría de Europa y de Asia, el porcentaje de transformación maligna ha sido del 6,64%, sin variaciones significativas según el período de los estudios. Los factores significativos de riesgo han sido: ser una leucoplasia no homogénea, tener un gran tamaño, estar localizada en el borde lingual, consumir tabaco y presentar displasia epitelial.

Los resultados de estos estudios son demostrativos de los enigmas que todavía guarda este trastorno en su aspecto más importante, el riesgo de transformación maligna y los factores implicados en su desarrollo.

Por todo lo expuesto, como he concluido en la mayor parte de los apartados de este discurso, es necesario proyectar estudios prospectivos bien diseñados sobre esta fascinante patología, sobre casos diagnosticados con criterios clinicopatológicos consensuados y aceptados por la comunidad científica que nos permitan conocer los factores involucrados en el desarrollo y en la transformación maligna de la todavía enigmática Leucoplasia oral.

He dicho.

José Manuel Aguirre Urizar

REFERENCIAS

Abdul NS, Rashdan Y, Alenezi N, Alenezi M, Mohsin L, Hassan A. Association Between Oral Microbiota and Oral Leukoplakia: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jan 11; 16(1): e52095.

Adeoye J, Chaurasia A, Akinshipo A, Suleiman IK, Zheng LW, Lo AWI, Pu JJ, Bello S, Oginni FO, Agho ET, Braimah RO, Su YX. A Deep Learning System to Predict Epithelial Dysplasia in Oral Leukoplakia. *J Dent Res*. 2024 Oct 9: 220345241272048.

Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J Surg Oncol*. 2011 Oct 10; 9: 122.

Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Castellanos Cosano L, González Moles MA, Jiménez Soriano Y, Machuca Portillo G, Torres Lagares D, Uribarri Etxebarria A, Bagán Sebastian JV, Mosqueda Taylor A. Guía de Práctica Clínica (GPC): Leucoplasia Oral como enfermedad premaligna: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. España. Sociedad Española de Cirugía Bucal, 2017. www.guiasalud.es .

Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis*. 2021 Nov; 27(8): 1881-1895.

Aguirre-Urizar JM, Warnakulasuriya S. The significance of oral epithelial dysplasia in the clinical management of oral potentially malignant disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2023 Apr; 52(4): 510-511.

Amezaga-Fernández I, Aguirre-Urizar JM, Suárez-Peñaranda JM, Chamorro-Petronacci C, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Blanco-Carrión A, Antúnez-López J, García-García A. Epidemiological, clinical, and prognostic analysis of oral squamous cell carcinoma diagnosed and treated in a single hospital in Galicia (Spain): a retrospective study with 5-year follow-up. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024 Jan 1; 29(1): e36-e43.

Amezaga-Fernández I, Aguirre-Urizar JM, Suárez-Peñaranda JM, Chamorro-Petronacci C, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Somoza-Martín JM, Blanco-Carrión A, Antúnez-López J, García-García A. Comparative

clinicopathological study of the main anatomic locations of oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2024 May 1. doi: 10.1111/odi.14971.

Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013 Oct; 19(7): 642-59.

Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996 Feb; 25(2): 49-54.

Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, Romandini M. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol 2000.* 2023 Dec 15. doi: 10.1111/prd.12540.

Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suarez Quintanilla JM, Cáncer y precáncer oral. Ediciones Avances Medico-Dentales SL, Madrid, 2003.

Bascones-Martínez A, López-Durán M, Cano-Sánchez J, Sánchez-Verde L, Díez-Rodríguez A, Aguirre-Echebarría P, Alvarez-Fernández E, González-Moles MA, Bascones-Ilundain J, Muzio LL, Campo-Trapero J. Differences in the expression of five senescence markers in oral cancer, oral leukoplakia and control samples in humans. *Oncol Lett.* 2012 Jun; 3(6): 1319-1325.

Bezamat M, Harrison B, Zhou Y, Glickman KM, Telles V, Guirguis C, Modesto A, Vieira AR. Phenome-Wide Scan Finds Potential Orofacial Risk Markers for Cancer. *Sci Rep.* 2020 Mar 17; 10(1): 4869.

Birkeland AC, Kademani D, Moore MG, Blair EA. Practice patterns for initial management of oral leukoplakia amongst otolaryngologists and oral and maxillofacial surgeons. *Oral Oncol.* 2023 Apr; 139: 106341.

Birur PN, Patrick S, Warnakulasuriya S, Gurushanth K, Raghavan SA, Rath GK, Chaturvedi P, Chandru V, Mathew B, Prabhash K, Gurudath S, Mukhia N, Sunny SP, Mehrotra R, Vivek V, Patil S, Kumar GS, Fasalkar S, Pratima R, Kuriakose MA. Consensus guidelines on management of oral potentially malignant disorders. *Indian J Cancer.* 2022 Jul-Sep; 59(3): 442-453.

Bremmer JF, Brakenhoff RH, Broeckaert MA, Beliën JA, Leemans CR, Bloemena E, van der Waal I, Braakhuis BJ. Prognostic value of DNA ploidy status in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2011 Oct; 47(10): 956-60.

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

Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Jan 1; 18(1): e19-26.

Brouns ER, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IH, Bloemena E, van der Waal I. Treatment results of CO₂ laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013 Mar; 19(2): 212-6.

Brouns ER, Evren I, Wils LJ, Poell JB, Brakenhoff RH, Bloemena E, de Visscher JGAM. Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia. *Oral Dis.* 2023 Oct; 29(7): 2667-2676.

Cai X, Zhang J, Zhang H, Li T. Biomarkers of malignant transformation in oral leukoplakia: from bench to bedside. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2023 May 13; 24(10): 868-882.

Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res.* 1996 Jun 1; 56(11): 2488-92.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature.* 2015 Jan 29; 517(7536): 576-82.

Carrard VC, van der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018 Jan 1; 23(1): e59-e64.

Chi AC, Lambert PR 3rd, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, Gangarosa P, Neville BW. Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia?: A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc.* 2007 May; 138(5): 641-51.

Clarkson E, Hadioonzadeh R, Peters SM. Treatment of Oral Dysplasia. *Dent Clin North Am.* 2024 Jan; 68(1): 133-149.

Da Silva AM, Falcão MML, Freitas VS, Vieira AR. Genetic and environmental contributions for the relationship between tooth loss and oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2024 Jun; 46(6): 1417-1427

Dikova VR, Principe S, Bagan JV. Salivary inflammatory proteins in patients with oral potentially malignant disorders. *J Clin Exp Dent.* 2019 Jul 1; 11(7): e659-e664

Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer.* 2015 Feb 1; 136(3): 503-15.

Downer MC, Petti S. Leukoplakia prevalence estimate lower than expected. *Evid Based Dent.* 2005; 6(1): 12; author reply 13-4.

Ernst F, Moral H, Neumann R, Partsch C, Schlampp H. Enfermedades Quirúrgicas de la Boca, Dientes y Maxilares. *La Escuela Odontológica Alemana Tomo I.* Ed. Bruhn C, Kantrowicz A, Partsch C. Editorial Labor, Barcelona, 1936: 543-547.

Evren I, Brouns ER, Poell JB, Wils LJ, Brakenhoff RH, Bloemena E, de Visscher JGAM. Associations between clinical and histopathological characteristics in oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2023 Mar; 29(2): 696-706.

Ferrer-Sánchez A, Bagan J, Vila-Francés J, Magdalena-Benedito R, Bagan-Debon L. Prediction of the risk of cancer and the grade of dysplasia in leukoplakia lesions using deep learning. *Oral Oncol.* 2022 Sep; 132: 105967.

Fonseca-Silva T, Diniz MG, de Sousa SF, Gomez RS, Gomes CC. Association between histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia and loss of heterozygosity. *Histopathology*. 2016 Feb; 68(3): 456-60.

Gabusi A, Morandi L, Asioli S, Foschini MP. Oral field cancerization: history and future perspectives. *Pathologica*. 2017 Mar;109(1):60-65.

Gilligan G, Garola F, Piemonte E, Leonardi N, Panico R, Warnakulasuriya S. Lichenoid proliferative leukoplakia, lichenoid lesions with evolution to proliferative leukoplakia or a continuum of the same precancerous condition? A revised hypothesis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Feb; 50(2): 129-135.

González-Arriagada WA, Canedo-Marroquin G, Adorno-Farías D, Fernández-Ramires R. New insights into the role of the oral leukoplakia microenvironment in malignant transformation. *Front Oral Health*. 2024 Feb 21; 5: 1363052.

Graveland AP, Bremmer JF, de Maaker M, Brink A, Cobussen P, Zwart M, Braakhuis BJ, Bloemena E, van der Waal I, Leemans CR, Brakenhoff RH. Molecular screening of oral precancer. *Oral Oncol*. 2013 Dec; 49(12): 1129-35.

Grinspan D. Enfermedades propias de las mucosas. Las leucoplasias. En: *Enfermedades de la boca*. Tomo II. Editorial Mundi SACIF, Buenos Aires. 1977: 1465-1517.

Guan JY, Luo YH, Lin YY, Wu ZY, Ye JY, Xie SM, Li J. Malignant transformation rate of oral leukoplakia in the past 20 years: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2023 Sep; 52(8): 691-700.

Guimarães LM, Diniz MG, Rogatto SR, Gomez RS, Gomes CC. The genetic basis of oral leukoplakia and its key role in understanding oral carcinogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Aug; 50(7): 632-638.

Ha PK, Califano JA. Promoter methylation and inactivation of tumour-suppressor genes in oral squamous-cell carcinoma. *Lancet Oncol*. 2006 Jan; 7(1): 77-82.

Hankinson PM, Mohammed-Ali RI, Smith AT, Khurram SA. Malignant transformation in a cohort of patients with oral epithelial dysplasia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Nov; 59(9): 1099-1101.

Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Sep ; 60(3): 285-98.

Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004 Nov; 10(6): 346-8.

Herreros-Pomares A, Llorens C, Soriano B, Zhang F, Gallach S, Bagan L, Murillo J, Jantus-Lewintre E, Bagan J. Oral microbiome in Proliferative Verrucous Leukoplakia exhibits loss of diversity and enrichment of pathogens. *Oral Oncol.* 2021 Sep; 120: 105404.

Herreros-Pomares A, Hervás D, Bagan-Debón L, Jantus-Lewintre E, Gimeno-Cardona C, Bagan J. On the Oral Microbiome of Oral Potentially Malignant and Malignant Disorders: Dysbiosis, Loss of Diversity, and Pathogens Enrichment. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9; 24(4): 3466.

Hogewind WF, van der Waal I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from The Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988 Oct; 16(5): 302-5.

Hogewind WF, van der Kwast WA, van der Waal I. Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 1989 Apr; 17(3): 128-33.

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

Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia-to treat or not to treat. *Oral Dis.* 2016 Sep; 22(6): 494-7.

Huang Y, Zhang Q, Guo Z, Deng G, Chen R, Zheng Y. Potential noninvasive biomarkers for the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2023 Jul; 12(13): 14718-14730.

Kerr AR, Lodi G. Management of oral potentially malignant disorders. *Oral Dis.* 2021 Nov; 27(8): 2008-2025.

Kil TJ, Kim HS, Kim HJ, Nam W, Cha IH. Genetic Abnormalities in Oral Leukoplakia and Oral Cancer Progression. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(6): 3001-6.

Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Oct; 46(4): 518-39.

Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006 Nov; 42(10): 987-93.

Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation into Oral Cancer. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 20; 13: 825266.

Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Maritxalar Mendia X, García de la Fuente AM, Quindós Andrés G, Aguirre Urizar JM. Role of Porphyromonas gingivalis in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review. *J Periodontal Res.* 2020 Jan; 55(1): 13-22.

Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Lorenzo Pouso AI, Aguirre Urizar JM, Barba Montero C, Blanco Carrión A, Gándara Vila P, Pérez Sayáns M. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: A critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med.* 2022 Jan; 51(1): 30-38.

Lan Q, Zhang C, Hua H, Hu X. Compositional and functional changes in the salivary microbiota related to oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: a case control study. *BMC Oral Health.* 2023 Dec 19; 23(1): 1021.

Liu W, Shen X, Sun K. Laser evaporation and excision of oral leukoplakia: Highlighting the two techniques for treating different risk lesions. *J Dent Sci.* 2024 Jul; 19(3): 1874-1876.

Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18; (4): CD001829. doi: 10.1002/14651858.CD001829. pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;7:CD001829. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LC, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29; 7(7): CD001829.

Lombardi N, Arduino PG, Lampiano M, Gambino A, Broccoletti R, Varoni EM, Lodi G. Surgical treatment compared with "wait and see" in patients affected by oral leukoplakia to prevent oral cancer: Preliminary data from a multicenter randomized controlled trial. *Oral Dis.* 2024 Jun 27. doi: 10.1111/odi.15058.

López M, Aguirre-Urizar JM, Cuevas N, Anzola M, Videgain J, Aguirregaviria J, Martínez de Pancorbo M. Gene promoter hypermethylation in oral rinses of leukoplakia patients--a diagnostic and/or prognostic tool? *Eur J Cancer.* 2003 Nov; 39(16): 2306-9.

Lorenzo-Pouso AI, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Pérez-Sayáns M, Pérez-Jardón A, Chamorro-Petronacci CM, Blanco-Carrión A, Aguirre-Urizar JM. Critical update, systematic review, and meta-analysis of oral erythroplakia as an oral potentially malignant disorder. *J Oral Pathol Med.* 2022 Aug; 51(7): 585-593.

Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, Ogden GR, Warnakulasuriya S, Scully C. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 29;2015(5):CD010276. doi: 10.1002/14651858.CD010276.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jul 20; 7: CD010276.

Mahmood H, Bradburn M, Rajpoot N, Islam NM, Kujan O, Khurram SA. Prediction of malignant transformation and recurrence of oral epithelial dysplasia using architectural and cytological feature specific prognostic models. *Mod Pathol.* 2022 Sep; 35(9): 1151-1159.

Mao L, Lee JS, Fan YH, Ro JY, Batsakis JG, Lippman S, Hittelman W, Hong WK. Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. *Nat Med*. 1996 Jun; 2(6): 682-5.

Mariz BALA, Sales de Sá R, Araújo ALD, Fernandes CIR, Mariano FV, Santos-Silva AR, Lopes MA, Vargas PA, de Almeida OP, Kowalski LP, Jorge J. FGFR1 is an important prognostic factor in oral leukoplakia and tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2023 Feb; 52(2): 119-126.

Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA, Vengal M. The prevalence of oral mucosal lesions in patients visiting a dental school in Southern India. *Indian J Dent Res*. 2008; 19(2): 99-103.

Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018 Aug; 47(7): 633-640.

Mello FW, Melo G, Guerra ENS, Warnakulasuriya S, Garnis C, Rivero ERC. Oral potentially malignant disorders: A scoping review of prognostic biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Sep; 153: 102986.

Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis*. 2007 Mar; 13(2): 126-33.

Monteiro L, Barbieri C, Warnakulasuriya S, Martins M, Salazar F, Pacheco JJ, Vescovi P, Meleti M. Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1; 22(5): e520-e526.

Monteiro L, Mello FW, Warnakulasuriya S. Tissue biomarkers for predicting the risk of oral cancer in patients diagnosed with oral leukoplakia: A systematic review. *Oral Dis*. 2021 Nov; 27(8): 1977-1992.

Monteiro L, do Amaral B, Delgado L, Garcês F, Salazar F, Pacheco JJ, Lopes C, Warnakulasuriya S. Podoplanin Expression Independently and Jointly with Oral

Epithelial Dysplasia Grade Acts as a Potential Biomarker of Malignant Transformation in Oral Leukoplakia. *Biomolecules*. 2022 Apr 19; 12(5): 606.

Murthy O G, Lau J, Balasubramaniam R, Frydrych AM, Kujan O. Unraveling the Keratin Expression in Oral Leukoplakia: A Scoping Review. *Int J Mol Sci*. 2024 May 21; 25(11): 5597.

Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, Suzuki K, Shimozato K, Hashimoto S. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015 Apr 1; 136(7): 1708-17.

Normando AGC, Dos Santos ES, Sá JO, Busso-Lopes AF, De Rossi T, Patroni FMS, Granato DC, Guerra ENS, Santos-Silva AR, Lopes MA, Paes Leme AF. A meta-analysis reveals the protein profile associated with malignant transformation of oral leukoplakia. *Front Oral Health*. 2023 Feb 27; 4: 1088022.

Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021 Nov; 27(8): 1993-2007.

Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis*. 2021 Nov; 27(8): 1947-1976.

Palma VdM, Koerich Laureano N, Frank LA, Rados PV and Visioli F. Chemoprevention in oral leukoplakia: challenges and current landscape. *Front Oral Health* 2023; 4: 1191347

Pedroso CM, do Santos ES, Alves FA, Martins MD, Kowalski LP, Lopes MA, Warnakulasuriya S, Villa A, Santos-Silva AR. Surgical protocols for oral leukoplakia and precancerous lesions across three different anatomic sites. *Oral Dis*. 2024 Aug 18. doi: 10.1111/odi.15098.

Pentenero M, Castagnola P, Castillo FV, Isaevska E, Sutera S, Gandolfo S. Predictors of malignant transformation in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: An observational prospective study including the DNA ploidy status. *Head Neck*. 2023 Oct; 45(10): 2589-2604.

Pentenero M, Sutera S, Lodi G, Bagan JV, Farah CS. Oral leukoplakia diagnosis and treatment in Europe and Australia: Oral Medicine Practitioners' attitudes and practice. *Oral Dis.* 2023 Nov; 29(8): 3214-3222.

Pierfelice TV, D'Amico E, Cinquini C, Iezzi G, D'Arcangelo C, D'Ercole S, Petrini M. The Diagnostic Potential of Non-Invasive Tools for Oral Cancer and Precancer: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2024 Sep 13; 14(18): 2033.

Pimenta-Barros LA, Ramos-García P, González-Moles MÁ, Aguirre-Urizar JM, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Dis.* 2024 Sep 24. doi: 10.1111/odi.15140.

Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, Silverman S JR. Studies in oral leukoplakias. v. clinical and histologic signs of malignancy. *Acta Odontol Scand.* 1963 Nov; 21: 407-14.

Pindborg JJ. *Cáncer y Precáncer Bucal.* Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires, 1981.

Pineiro-Donis S, Torres-López M, García-García A, Marichalar-Mendía X, Gándara-Vila P, Lorenzo-Pouso AI, Blanco-Carrión A, Pérez-Sáyans M. The impact of clinicopathological aspects on the recurrence of oral leukoplakia: A retrospective study in a cohort of 83 patients from the north of Spain. *Indian J Cancer.* 2019 Oct-Dec; 56(4): 375-378.

Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Significance of p53 overexpression in the prediction of the malignant transformation risk of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2022 Mar; 126: 105734.

Robledo-Sierra J, Ben-Amy DP, Varoni E, Bavarian R, Simonsen JL, Paster BJ, Wade WG, Kerr R, Peterson DE, Frandsen Lau E. World Workshop on Oral Medicine VII: Targeting the oral microbiome Part 2: Current knowledge on malignant and potentially malignant oral disorders. *Oral Dis.* 2019 Jun;25 Suppl 1: 28-48.

Rubert A, Bagán L, Bagán JV. Oral leukoplakia, a clinical-histopathological study in 412 patients. *J Clin Exp Dent.* 2020 Jun 1; 12(6): e540-e546.

Rumgay H, Nethan ST, Shah R, Vignat J, Ayo-Yusuf O, Chaturvedi P, Guerra ENS, Gupta PC, Gupta R, Liu S, Magnusson C, Parascandola M, Paulino YC, Rezaei N, Siddiqi K, Warnakulasuriya S, Lauby-Secretan B, Soerjomataram I. Global burden of oral cancer in 2022 attributable to smokeless tobacco and areca nut consumption: a population attributable fraction analysis. *Lancet Oncol*. 2024 Oct 8: S1470-2045(24)00458-3.

Shephard AJ, Bashir RMS, Mahmood H, Jahanifar M, Minhas F, Raza SEA, McCombe KD, Craig SG, James J, Brooks J, Nankivell P, Mehanna H, Khurram SA, Rajpoot NM. A fully automated and explainable algorithm for predicting malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *NPJ Precis Oncol*. 2024 Jun 28; 8(1): 137.

Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sep; 6(5): 963-8.

Soares AC, Gomes APN, Calderipe CB, Salum FG, Cherubini K, Martins MD, Schuch LF, Kirschnick LB, Abreu LG, Santos-Silva AR, Vasconcelos ACU. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a southern Brazilian multicenter study. *Braz Oral Res*. 2024 Aug 5; 38: e069.

Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun; 125(6): 612-627.

Sperandio M, Brown AL, Lock C, Morgan PR, Coupland VH, Madden PB, Warnakulasuriya S, Møller H, Odell EW. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013 Aug; 6(8): 822-31.

Sperandio M, Warnakulasuriya S, Soares AB, Passador-Santos F, Mariano FV, Lima CSP, Scarini JF, Dominguet MHL, de Camargo Moraes P, Montalli VAM, Hellmeister L, de Araújo VC. Oral epithelial dysplasia grading: Comparing the binary system to the traditional 3-tier system, an actuarial study with malignant transformation as outcome. *J Oral Pathol Med*. 2023 May; 52(5): 418-425.

Thoma KH. Lesiones bucales asociadas con enfermedades dermatológicas. Leucoplaquia. En: *Estomatología*. Salvat Editores, Barcelona, 1946: 324-326.

Tovaru S, Costache M, Perlea P, Caramida M, Totan C, Warnakulasuriya S, Parlatescu I. Oral leukoplakia: A clinicopathological study and malignant transformation. *Oral Dis*. 2023 May; 29(4): 1454-1463.

van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*. 1997 Sep; 33(5): 291-301.

van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol*. 2002 Sep; 38(6): 521-6.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010 Jun; 46(6): 423-5.

van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jul 1; 19(4): e386-90.

van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Nov 1; 20(6): e685-92.

van der Waal I. Oral leukoplakia: A diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Oral Dis* 2019; 25: 348–349.

van der Waal I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Nov 1; 24(6): e799-e803.

van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH. A modified classification and staging system for oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2000 May; 36(3): 264-6.

Vilar-Villanueva M, Somoza-Martín JM, Blanco-Carrión A, García-García A, García-Carnicero T, Marichalar-Mendía X, Gallas-Torreira M, Gándara-Vila P. Importance of the vaporization margin during CO₂ laser treatment of oral leukoplakia: A survival study. *Oral Dis*. 2023 Oct; 29(7): 2689-2695.

Villa A, Sonis S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018 Mar; 24(1-2): 179-183.

Villa A, William WN Jr, Hanna GJ. Cancer Precursor Syndromes and Their Detection in the Head and Neck. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024 Aug; 38(4): 813-830.

Wang J, Zhu C, Mu G, Xiang Q, Cui Y. Association Between X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1 Arg399Gln Polymorphism and Risk of Oral Leukoplakia: A Meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2021 Dec; 25(12): 781-787.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov; 36(10): 575-80.

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016 Mar; 45(3): 155-66.

Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun; 125(6): 582-590.

Warnakulasuriya S. Prognostic biomarkers in oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2019 Nov; 25(8): 2047.

Warnakulasuriya S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol 2000.* 2019 Jun; 80(1): 89-104.

Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020 Mar; 102: 104550.

Warnakulasuriya S, Lodi G. Oral potentially malignant disorders: Proceedings from an expert symposium. *Oral Dis.* 2021 Nov; 27(8): 1859-1861.

Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov; 27(8): 1862-1880.

Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953 Apr 25; 171(4356): 737-8.

Wils LJ, Poell JB, Peferoen LAN, Evren I, Brouns ER, de Visscher JGAM, van der Meij EH, Brakenhoff RH, Bloemena E. The role of differentiated dysplasia in the prediction of malignant transformation of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2023 Nov; 52(10): 930-938.

Yang J, Song Y, Xu S, Ge S, Haiwen Z. CircHLA-C: A significantly upregulated circRNA co-existing in oral leukoplakia and oral lichen planus. *Organogenesis.* 2023 Dec 31; 19(1): 2234504.

Zhang C, Li B, Zeng X, Hu X, Hua H. The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022. *BMC Oral Health.* 2023 Sep 6; 23(1): 645.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. DR. D. ABEL GARCÍA GARCÍA

Excelentísimo señor presidente y excelentísimo señor vicepresidente de la Academia de Ciencias Odontológicas de España, queridos amigos.

Es para mí un honor y placer hacer un laudatio de una persona como José Manuel Aguirre, de quien he disfrutado de su compañía, de su amistad y de sus conocimientos durante más de 30 años.

El primer recuerdo que tengo de él fue en el año 1993 en Copenhague, en un curso que organizó el Prof. Pindborg, donde por azar fuimos pareja de mus y nos cepillamos a todos los que se enfrentaron con nosotros en las partidas que se organizaban por las tardes en el hotel en el que nos alojábamos. Bueno, Aguirre siempre me dice que me conocía de antes...

El Prof. Aguirre es doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Bilbao, lo que ahora es la UPV/EHU. Se especializó en Anatomía Patológica en el Hospital de Cruces de Vizcaya con el Prof. José María Rivera. El último año de residente de Anatomía Patológica (septiembre de 1983) acudió a Hamburgo al Congreso Europeo de Patología donde tuvo la oportunidad de asistir a un seminario sobre Patología Oral y Maxilofacial dictado por los profesores Jens J. Pindborg e Isaïc van der Waal que le dejaron fascinado tanto por los interesantes procesos patológicos que presentaron como por la emoción y el entusiasmo con el que estos maestros transmitían sus conocimientos, constituyendo el punto de arranque de su interés por la Patología y la Medicina Oral.

Y gracias a su esposa Marian se hace dentista (gracias, Marian). Y por qué doy las gracias a Marian, pues porque gracias a ello tenemos a uno de los mejores patólogos orales del mundo. Es muy difícil que coincida un especialista en Anatomía Patológica que, además, llegue a ser profesor de Medicina Oral. La combinación de clínico y patólogo ofrece una visión más integrada de las enfermedades y en el caso del Prof. Aguirre lo comprobamos en su visión de las enfermedades de la mucosa oral.

En mayo de 1995 participa en el acto fundacional de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal que se realizó en la ciudad de Monterrey en México y en 1999 es elegido presidente de esta Academia.

Revisando su curriculum en Google Académico, podemos ver que tiene más de 200 publicaciones en revistas científicas, citadas en más de 4.500 ocasiones con un índice h de 34. Sólo en 2023 sus trabajos han sido citados 673 veces.

Durante los últimos 20 años, el Prof. Aguirre ha organizado el Simposium Internacional de Avances en Cáncer Oral en el que hemos podido disfrutar de las figuras más importantes a nivel mundial en esta materia: Crispian Scully, Joseph Califano, Isaïc van der Waal, Adalberto Mosqueda, Wilson Delgado, Saman Warnakulasuriya, etcétera, y no quiero mencionar a todos los buenos amigos que han participado de nuestro país, pues tengo miedo dejar alguno en el tintero y se sienta ofendido.

Durante su vida profesional ha alcanzado importantes logros, tanto en la vertiente docente universitaria al crear un postgrado de Patología Oral en la UPV/EHU, como en la asistencial como clínico y patólogo al crear el primer servicio nacional de diagnóstico específico, y en la investigadora como responsable de un grupo de investigación que ha desarrollado múltiples proyectos sobre diferentes patologías orales y maxilofaciales.

Su implicación en la prevención y diagnóstico precoz del cáncer oral es una constante en su vida. Como ejemplo, puedo mencionar su colaboración con esta Academia y con el Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de La Coruña en la participación en el curso sobre cáncer oral impartido en Santiago de Compostela el pasado mes de octubre, organizado por nuestro buen amigo y académico Andrés Blanco Carrión y por mi.

Y todo esto, sólo se puede hacer si tienes en casa a alguien que te quiere, te entiende y te anima para conseguir todas estas metas. En este caso, se llama Marian. Gracias Marian de nuevo por haber empujado a Aguirre a todo esto que ha llegado a ser.

En cuanto al discurso de presentación en esta academia, era fácil de adivinar el tema que iba a elegir el Prof. Aguirre: la leucoplasia, de lo que es un auténtico experto.

El artículo 2 de los Estatutos de esta Academia de Ciencias Odontológicas de España dice que uno de sus fines es “exponer consideraciones de orden científico, docente y profesional”. El cáncer oral es un problema social y asistencial en el mundo desarrollado en el que vivimos. El Prof. Aguirre es un baluarte en la investigación de esta patología a nivel internacional. Y la leucoplasia, como lesión premaligna, constituye un punto crítico en el desarrollo de esta patología. Por todo esto, estoy convencido que va a llevar a esta Academia a las máximas consideraciones de orden científico, docente y profesional en este campo.

Gracias Prof. Aguirre por todo lo que nos has enseñado, todo en lo que nos has ayudado y, en definitiva, por ser un gran amigo.

He dicho.

Abel García García