

Leucoplaquias laríngeas: Análisis de las lesiones y resultados vocales en una unidad de voz terciaria

Analysis of laryngeal leukoplakia characteristics and voice outcomes in a tertiary voice unit

Matías L. Álvarez B.¹, Jorge Holmberg P.¹, Antonia E. Lagos V.¹, Andrés Rosenbaum F.¹, Norma León M.², Pedro I. Badía V.¹, Carla Napolitano V.¹

Resumen

Introducción: Las leucoplaquias laríngeas (LL) pueden corresponder a lesiones precancerosas. La aproximación diagnóstica es endoscópica y en caso de persistir, se debe estudiar con biopsia. **Objetivo:** Describir las características biodemográficas, clínicas, endoscópicas, histológicas y evolutivas de pacientes diagnosticados con leucoplaquias glóticas. **Material y Método:** Estudio prospectivo no-concurrente de pacientes diagnosticados con leucoplaquias glóticas en la Unidad de Voz del Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre 2012 y 2019. **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, 65,5% hombres, con edad promedio de 61 años y seguimiento promedio de 21,1 meses. El principal motivo de consulta fue disfonía, en un 86,2% de los casos. El 38% presentó compromiso del pliegue vocal (PV) izquierdo, 24,1% derecho, 24,1% bilateral y 13,8% bilateral incluyendo comisura anterior. El 41,4% de las lesiones comprometían más del 50% del PV y 68% presentaba una onda mucosa alterada en la estroboscopia. Un 89,7% requirió biopsia, identificando carcinoma en 26,9%, displasia en 34,6% y otro diagnóstico en 38,5%. El 25,9% presentó recurrencias, del cual 28,6% progresó a cáncer. Se identificó asociación significativa en un análisis bivariado entre la edad ($p = 0,030$) y compromiso mayor al 50% del PV ($p = 0,016$) con displasia de alto riesgo o cáncer. En el análisis multivariado, solo la edad mostró ser significativa ($p = 0,038$; OR 1,27; IC 95% 1,01-1,59). **Conclusión:** El estudio de las LL es esencial para el diagnóstico precoz de cáncer laríngeo. La edad y el compromiso mayor al 50% del PV en la estroboscopia podría predecir un riesgo mayor de displasia de alto riesgo o cáncer.

Palabras clave: leucoplaquia, condiciones precancerosas, laringe, neoplasias, neoplasias de cabeza y cuello.

Abstract

Introduction: Laryngeal leukoplakia (LL) may correspond to precancerous lesions. The diagnostic approach is endoscopic, and if LL persist, a biopsy should be performed. **Aim:** To describe the biodemographic, clinical, endoscopic, histological, and developmental characteristics of patients diagnosed with glottic leukoplakia. **Material and Method:** Prospective non-concurrent study of patients diagnosed with glottic leukoplakia in the Voice Unit at the Otolaryngology Department of the Pontificia Universidad Católica de Chile, between 2012 and 2019. **Results:** Twenty-nine patients were included, 65.5% men, with an average age of 61.7 years, and average follow-up of 21.1 months. Dysphonia was the chief complaint, present in 86.2% of the cases. The left vocal fold (VF) was involved in 38.0%, right in 24.1%, bilateral in 24.1%, and bilateral including anterior commissure in 13.8%. Only 41.4% compromised over 50% of the VF and 68.0% presented an altered mucosal wave in the videostroboscopy. A biopsy was performed in 89.7%, identifying carcinoma in 26.9%, dysplasia in 34.6% and other diagnosis in 38.5%. During follow-up 25.9% recurred, of which 28.6% progressed to cancer. A significant association was found in the bivariate analysis between age ($p = 0.030$) and extension over 50% of the VF ($p = 0.016$).

¹Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de marzo de 2022. Aceptado el 10 de junio de 2022.

Correspondencia:
Carla Napolitano V.
Diagonal Paraguay 362,
Edificio Académico UC, piso
7 - Otorrinolaringología
Santiago, Chile.
E-mail: cnapolitanov@gmail.
com

*with high-risk dysplasia or cancer. In the multivariate analysis only, the age was found to be significative ($p = 0.038$; OR 1.27; CI 95% 1.01-1.59). **Conclusions:** A thorough evaluation is essential in LL, favoring an early diagnosis for laryngeal cancer. Age and an involvement greater than 50% of the VF in the videostroboscopy could predict an increased possibility for high-risk dysplasia or cancer.*

Keywords: leukoplakia, precancerous conditions, larynx, neoplasms, head and neck neoplasms.

Introducción

El concepto de leucoplaquia laríngea (LL) corresponde a una descripción clínica caracterizada por placas blanquecinas de los pliegues vocales (PV) que sugieren la presencia de queratosis en la superficie epitelial¹. Existen escasos datos respecto a su epidemiología, reportándose una incidencia anual en Estados Unidos de 10,2 y 2,3 lesiones por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente². Es más frecuente en hombres y en pacientes sobre los 50 años, con un pico de incidencia entre los 45 a 64 años, siendo el principal motivo de consulta la disfonía³⁻⁶. Los factores de riesgo reportados incluyen la estimulación laríngea crónica por factores o condiciones irritantes, como es el caso del tabaquismo, consumo de alcohol, reflujo gastroesofágico y abuso vocal^{5,7}.

Las leucoplaquias son un diagnóstico clínico y las posibilidades etiológicas son amplias. Entre ellas encontramos desde hallazgos benignos como la presencia de hiperplasia, con o sin queratosis, lesiones premalignas que incluyen la displasia leve, moderada o severa, hasta patologías malignas como el carcinoma *in situ* (CIS), o carcinoma invasor^{5,6}.

El diagnóstico de esta patología se realiza, habitualmente, mediante visión endoscópica de la laringe, ya sea rígida o flexible, idealmente con luz estroboscópica^{8,9}. Con respecto al tratamiento, hay casos seleccionados de bajo riesgo en los que se describe un manejo conservador, en donde se busca disminuir la exposición a los factores de riesgo mencionados previamente. En otras situaciones, podría ser necesario el uso de medicamentos, tales como inhibidores de la bomba de protones (IBP) en presencia de reflujo gastroesofágico, o anti fúngicos frente a la sospecha de infección por hongos, por ejemplo, en usuarios de corticosteroides inhalatorios^{6,8,10-12}. Sin embargo, dada la dificultad de determinar con certeza la naturaleza

y el pronóstico de la lesión de manera clínica, se suele optar, en la mayoría de los casos, por un manejo quirúrgico. Esto tiene como objetivo principal obtener muestras para un diagnóstico histopatológico, pero además, en gran parte de los casos, se logra una resección completa de la lesión, siendo ésta una intervención terapéutica. La biopsia suele realizarse bajo microlaringoscopia directa mediante técnica fría o láser^{8,13-15}. Según el resultado histopatológico, se decide el tratamiento definitivo a seguir, que varía desde tratamiento médico y seguimiento, hasta reintervención quirúrgica, con o sin radioterapia¹⁶.

Objetivo

El objetivo de este estudio es describir y analizar las características clínicas, epidemiológicas, endoscópicas y el manejo de los pacientes con LL evaluados en la Unidad de Voz del Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Material y Método

Nuestra unidad de voz corresponde a un centro derivativo terciario de patología benigna y maligna de la laringe, donde cada evaluación es realizada por un laringólogo, en conjunto con un fonoaudiólogo especialista en voz. Se realiza, inicialmente, una evaluación perceptual vocal mientras se realiza una videograbación, y posteriormente una videostroboscopia laríngea rígida o flexible (PENTAX Medical KAY9372HD).

El manejo por la unidad de voz para LL es estandarizado según el riesgo personal de cada paciente. A los pacientes de sexo masculino, fumadores y con alteraciones endoscópicas sugerentes de malignidad se les indica biopsia

en pabellón luego de la primera consulta. Por otro lado, a aquellos pacientes sin factores de riesgo, se les indica un manejo inicial de supresión de irritantes y tratamiento farmacológico en algunos casos, con control precoz a las dos semanas para evaluar la persistencia de las lesiones. Si persisten las lesiones, se indica una biopsia. Todos los pacientes derivados a biopsia son sometidos a microlaringoscopia directa de suspensión bajo anestesia general con biopsia excisional con microflap, utilizando técnica fría. Las muestras se envían orientadas anatómicamente para evaluación de márgenes en la biopsia diferida.

Realizamos un estudio de cohorte no-concurrente de pacientes con diagnóstico endoscópico de LL glótica que consultaron en la Unidad de Voz del Departamento de Otorrinolaringología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre los años 2012 y 2019. Este estudio fue revisado y aprobado por el comité ético científico de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 180828057).

Se realizó una revisión de fichas clínicas y protocolos operatorios de pacientes con diagnóstico de LL glótica en uno o ambos PV. Se excluyeron aquellos pacientes con seguimiento menor a 3 meses y con información insuficiente en la ficha clínica para el análisis. Se registraron y analizaron las características biodemográficas de los pacientes incluidos, además de su motivo de consulta; presencia de factores de riesgo (reflujo faringo-laríngeo (RFL), uso de IBP, tabaquismo, consumo de alcohol y presencia de otras comorbilidades, como rinitis y asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica); hallazgos endoscópicos como sitio de la lesión, extensión, compromiso de la onda mucosa, signos de RFL y diagnóstico endoscópico. Se consideró además, el tipo de tratamiento indicado, como manejo inicial previo a biopsia y su resolución, histología, recurrencia y evolución clínica. Asimismo, se registraron los puntajes pre y pos-tratamiento en las encuestas *Voice Handicap Index* (VHI-10) adaptada al español¹⁷ y *Voice-Related Quality of Life* (V-RQOL)¹⁸.

Análisis estadístico

Se realizó análisis estadístico de los datos obtenidos con el programa STATA 13.0, utilizando estadística descriptiva, test exacto de

Fisher y test de Mann-Whitney para análisis categórico bivariado y regresión logística para análisis multivariado. Se consideró un valor p significativo menor a 0,05.

Resultados

Se identificaron inicialmente 58 pacientes con diagnóstico de LL. Luego de aplicar los criterios de exclusión la serie quedó compuesta por 29 pacientes, con un seguimiento promedio de $21,1 \pm 20,9$ meses (rango 3-71 meses). La edad promedio fue de $61,7 \pm 9,0$ años (rango 41-80 años), predominó el sexo masculino en 65,5% de los casos, y 24,1% eran profesionales de la voz. El principal motivo de consulta fue disfonía, en un 86,2% de los casos. En relación a los antecedentes médicos de los pacientes, un 66,7% refería diagnóstico previo de reflujo gastroesofágico, 61,5% tratamiento concomitante con IBP, 78,6% tabaquismo activo, 70,6% consumo de alcohol y 63,2% síntomas rinosinuales.

Hallazgos endoscópicos y tratamiento

Del total de pacientes, 38% presentó compromiso del PV izquierdo, 24,1% PV derecho, 24,1% bilateral y 13,8% bilateral con compromiso de la comisura anterior. Además, se evidenció que en 41,4% existía compromiso mayor al 50% de la superficie de extensión del PV, como se observa en la Figura 1.

El 68% presentó alteración en la propagación de la onda mucosa en relación a la lesión, y 65,5% signos sugerentes de RFL basados en la escala de *Reflux Finding Score*¹⁹. En relación al total de pacientes diagnosticados con LL, se indicó tratamiento con IBP en el 88% de los casos, y 12% IBP con anti fúngicos. En 89,7% pacientes se realizó biopsia excisional.

Histopatología

Del total de las biopsias, el 61,5% presentó lesiones malignas o premalignas, lo cual se especifica en la Tabla 1.

El análisis histopatológico fue realizado según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2005²⁰. Dicha nomenclatura sufrió una modificación el año 2017²¹, clasificando las lesiones displásicas en bajo riesgo (antigua hiperqueratosis y dis-

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

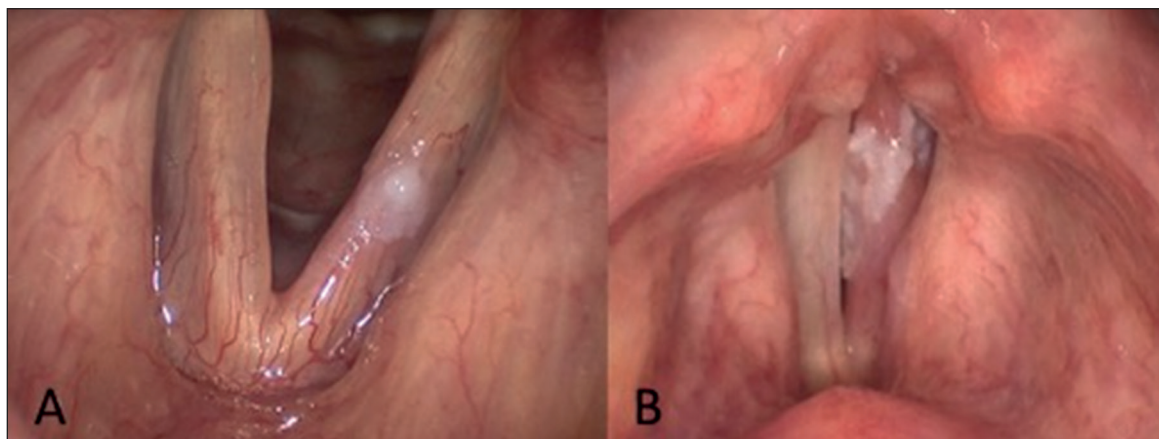


Figura 1. Laringoscopia rígida. Ejemplos de extensión de leucoplaquia en el pliegue vocal. **A:** < 50% de extensión. **B:** > 50% extensión.

Tabla 1. Resumen de diagnósticos histopatológicos (n = 26)

Diagnóstico histopatológico	Porcentaje (n)
Displasia de bajo riesgo*	34,6% (9)
- Hiperplasia / Hiperqueratosis [§]	19,2% (5)
- Displasia leve [§]	15,4% (4)
Displasia de alto riesgo*	26,9% (7)
- Displasia moderada [§]	3,8% (1)
- Displasia severa [§]	15,4% (4)
- Carcinoma <i>in situ</i> [§]	7,8% (2)
Carcinoma invasor	19,2% (5)
Candidiasis laríngea	3,8% (1)
Otros diagnósticos	15,4% (4)

*Clasificación Organización Mundial de la Salud 2017.

[§]Clasificación Organización Mundial de la Salud 2005.

plasia leve), displasia de alto riesgo (antigua displasia moderada, severa y CIS) y carcinoma invasor. Según la nueva clasificación histopatológica de la OMS se observa que del total de lesiones, 34,6% correspondieron a displasias de bajo riesgo, 26,7% displasias de alto riesgo y 19,2% carcinoma invasor. Luego estas fueron dicotomizadas en dos categorías, según la severidad del diagnóstico en un grupo de bajo riesgo (lesiones benignas y displasia de bajo riesgo), y grupo de alto riesgo (displasia de alto riesgo y carcinoma invasor). Se analiza-

ron variables biodemográficas y endoscópicas entre ambos grupos, detalles expuestos en la Tabla 2.

En el análisis bivariado se observó una asociación significativa entre la edad ($p = 0,030$) y la extensión de la lesión mayor al 50% del PV ($p = 0,016$) con la displasia de alto riesgo y el cáncer. Sin embargo, al ajustado por sexo, tabaquismo y signos de RFL, solo la edad resultó ser significativa ($p = 0,038$) con un OR de 1,27 (IC 95% 1,01-1,59). Esto significa que cada año adicional, el riesgo de presentar LL con displasia de alto riesgo o cáncer aumenta en 27% ajustado por sexo, tabaquismo y RFL.

Factores asociados a carcinoma

El 24% de las lesiones correspondieron a CIS o carcinoma invasor. Se evaluó si existía asociación con edad, sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol, signos endoscópicos de RFL y alteración de la onda mucosa, sin encontrar una asociación significativa con los diagnósticos. Sin embargo, al evaluar las variables compromiso mayor al 50% de PV y presencia de CIS o carcinoma invasor, se observó una asociación significativa en el análisis bivariado de dichas variables ($p = 0,011$), la cual no se mantiene al ajustar por variables, posiblemente, confundentes ($p = 0,997$), como la edad, RFL o tabaquismo. Del total de pacientes con CIS ($n = 7$), tres fueron tratados con cirugía primaria, tres fueron derivados a radioterapia y solo uno requirió cirugía adicional asociado a radioterapia.

Tabla 2. Correlación entre hallazgos clínicos/endoscópicos y patología (n = 26)

Variables	Bajo riesgo	Alto riesgo	Valor P Análisis univariado	Valor P Análisis multivariado (OR IC 95%)
Edad	66,5 ± 7,2	59,4 ± 9,1	0,03* ^a	0,038* ^a (OR 1,27 IC 95% 1,01-1,57)
Sexo				
Masculino	34,6%	34,6%	> 0,05 ^b	-
Femenino	19,2%	11,6%		
Tabaquismo				
Sí	40,0%	40,0%	> 0,05 ^b	-
No	16,0%	4,0%		
Consumo de alcohol				
Sí	33,3%	33,3%	> 0,05 ^b	-
No	6,7%	26,7%		
Reflujo faringo-laríngeo				
Sí	34,6%	27,0%	> 0,05 ^b	-
No	19,2%	19,2%		
Alteración de la onda mucosa				
Sí	36,4%	36,4%	> 0,05 ^b	-
No	18,2%	9,0%		
Extensión de la leucoplaquia en el pliegue vocal				
> 50%	11,5%	34,6%	0,016* ^b	0,978 ^b (OR 2,00 IC 95% (0,28-14,19)
< 50%	42,4%	11,5%		

Abreviaciones: OR: Odds ratio; IC: intervalo de confianza; a: test de Mann-Whitney; b: test exacto de Fisher.

Progresión

Durante el seguimiento un 25,9% presentó recurrencia de la enfermedad, dentro de ellos el 71,4% lo hizo de la misma forma de presentación inicial y el restante (2 pacientes) progresó a carcinoma invasor. De las dos lesiones identificadas que progresaron a carcinoma invasor, ambas correspondían a displasias de alto riesgo.

Resultados vocales

El promedio de VHI-10 en la primera consulta correspondió a 11,6 ± 14,3 (rango 0-40), luego del manejo el promedio de VHI-10 fue 8,1 ± 10,3 (rango 0-30), no existiendo una diferencia significativa (P = 0,192), como se muestra en la Figura 2.

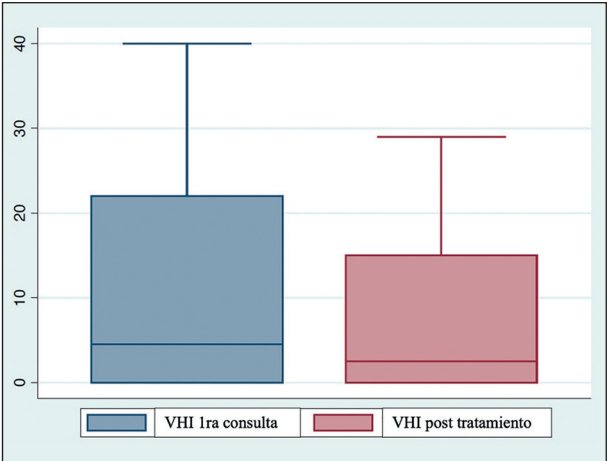


Figura 2. Diagrama de caja (box-plot) comparando puntajes de cuestionario VHI-10 (Voice Handicap Index) pre y pos-tratamiento.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

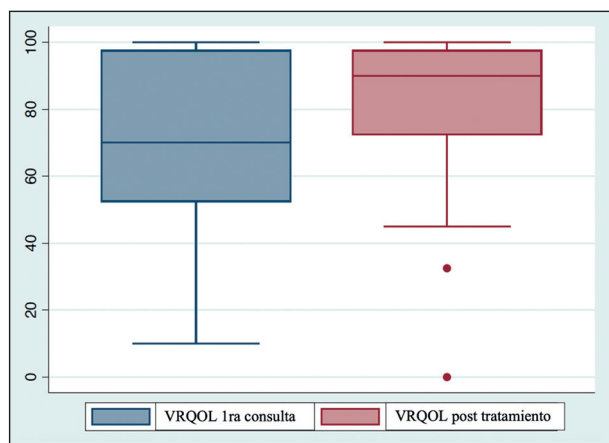


Figura 3. Diagrama de caja (*box-plot*) comparando puntajes de cuestionario V-RQOL (*Voice-Related Quality of Life*) pre y pos-tratamiento.

Con respecto al V-RQOL, el promedio en la primera consulta correspondió a $68,6 \pm 1,3$ (rango 11-100) y luego del tratamiento $80,1 \pm 25,8$ (rango 0-100), no existiendo una diferencia significativa ($P = 0,383$), como se muestra en la Figura 3. Además, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de alto y bajo riesgo en relación con resultados en las encuestas.

Discusión

El concepto de LL es un diagnóstico clínico por lo que es necesaria una evaluación y seguimiento para identificar correctamente la etiología. En la mayoría de los casos se requiere una biopsia, la cual puede realizarse bajo anestesia general, con microlaringoscopia de suspensión o por medio de una biopsia en la consulta (*in office*).

En el presente estudio, el 38,4% de los pacientes en que se realizó biopsia, resultaron presentar lesiones benignas. Esto difiere con una serie de casos publicado por Isenberg y cols.¹ en el año 2008, donde se analizaron 2.188 biopsias de pacientes con leucoplaquias de cuerdas vocales, reportando que en el 53% de las biopsias no había presencia de displasia, 33,5% tenía displasia leve y/o moderada y 15% displasia severa o CIS. Esta diferencia podría explicarse por el hecho de ser una unidad donde los pacientes son derivados de otorri-

nolaringólogos generales, los cuales refieren los casos más complejos, o con patología o hallazgos más severos¹.

Un tema fundamental en el manejo de las LL es evaluar o predecir el riesgo de malignidad. En este estudio se analizaron variables biodemográficas como la edad, sexo, consumo de alcohol, tabaquismo y características endoscópicas preoperatorias, encontrando una asociación significativa entre la edad y extensión de la lesión con la presencia de cáncer o displasia de alto riesgo. Sin embargo, al ajustar por posibles factores confundentes, se pierde esta asociación para extensión de la lesión, lo cual puede ser explicado por el número limitado de pacientes. Nuestros resultados son concordantes con reportes previos en la literatura, en términos de tamaño de la lesión y edad, como factores asociados a malignidad^{5,22,23}.

No se encontró asociación entre la alteración de la onda mucosa en la estroboscopia laríngea con lesiones de alto riesgo y carcinoma. De los siete pacientes con diagnóstico de carcinoma (CIS o invasor), el 100% presentaba alteración de la onda mucosa, no obstante, al comparar entre hallazgos benignos o premalignos, no se evidenció una diferencia significativa ($p = 0,068$). Esto se puede deber a la cantidad reducida de pacientes con diagnóstico de carcinoma. En nuestro estudio, una onda mucosa alterada tuvo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 36,8% para el diagnóstico de carcinoma, en contraste a estudios previos donde la sensibilidad fue de 96,8% y la especificidad de 92,8%. Esto último se podría explicar por el tamaño limitado de la muestra y la baja incidencia de cáncer en ésta^{9,23}.

En relación a la calidad de la voz, se observó una mejoría general en el promedio de la encuesta VHI-10, pero esta diferencia no fue significativa, probablemente, por la dispersión de puntajes secundaria a la subjetividad de los cuestionarios. Con respecto a la encuesta V-RQOL, se evidenció un aumento en el puntaje, lo cual fue no significativo. Con respecto a esto, hay que considerar que los pacientes con LL pueden requerir un manejo intraoperatorio más agresivo comparado con lesiones benignas de los pliegues vocales como pólipos, quistes, entre otros, los cuales podrían explicar las diferencias en los resultados en la voz.

Dentro de las limitaciones de este estudio

incluimos el tamaño muestral, lo que afecta la potencia estadística del estudio. Además, el estudio no incluyó algunas características morfológicas de las lesiones como el color, vascularización o el uso de otras técnicas accesorias como *narrow band imaging*, (NBI). Varios estudios han analizado las características previamente descritas, como el tamaño de la lesión, grosor, color o simetría^{13,23,24}.

En suma, en pacientes con LL se requiere una evaluación completa, tomando en cuenta las variables biodemográficas, el examen clínico y la evaluación endoscópica para decidir una conducta inmediata. Importante tomar en consideración la edad, la alteración de la onda mucosa y el tamaño o extensión de la lesión.

Conclusión

Una evaluación exhaustiva y ordenada es fundamental en el enfrentamiento de las leucoplaquias laríngeas, lo que permitirá un diagnóstico precoz del cáncer de laringe. La edad y la extensión de la lesión superior al 50% del pliegue vocal en la estroboscopia laríngea rígida o laringoscopia directa, podría predecir una mayor posibilidad de displasia de alto riesgo o cáncer.

Bibliografía

1. Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(1):74-79. doi:10.1177/000348940811700114.
2. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck*. 1991;13(6):488-497. doi:10.1002/hed.2880130604.
3. Kostev K, Jacob LEC, Kalder M, Sesterhenn AM, Seidel DU. Association of laryngeal cancer with vocal cord leukoplakia and associated risk factors in 1,184 patients diagnosed in otorhinolaryngology practices in Germany. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(5):689-693. doi:10.3892/mco.2018.1592.
4. Avila DD, D'Ávila J, Góis C, Barretto L. Premalignant laryngeal lesions: twenty-year experience in specialized service. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014;18(4):352-356. doi:10.1055/s-0034-1376431.
5. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(7):1719-1724. doi:10.1007/s00405-015-3587-8.
6. Parker NP. Vocal fold leukoplakia: incidence, management, and prevention. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):464-468. doi:10.1097/MOO.0000000000000406.
7. Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Am J Med*. 2006;119(9):768-776. doi:10.1016/j.amjmed.2006.01.019.
8. Ali SA, Smith JD, Hogikyan ND. The White Lesion, Hyperkeratosis, and Dysplasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):703-712. doi:10.1016/j.otc.2019.03.014.
9. El-Demerdash A, Fawaz SA, Sabri SM, Sweed A, Rabie H. Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(5):1189-1193. doi:10.1007/s00405-015-3530-z.
10. Chen M, Cheng L, Li CJ, Chen J, Shu YL, Wu HT. Nonsurgical Treatment for Vocal Fold Leukoplakia: An Analysis of 178 Cases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6958250. doi:10.1155/2017/6958250.
11. Sezen Goktas S, Dogan R, Yenigun A, Calim OF, Ozturan O, Tugrul S. A new approach to vocal cord leukoplakia and evaluation of proton pump inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(2):467-471. doi:10.1007/s00405-018-05273-9.
12. Gumussoy M, Kucuk U. Candidiasis Causing Vocal Fold Leukoplakia: Review of Clinical and Pathological Results of 289 Cases With Vocal Fold Leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128(10):903-910. doi:10.1177/0003489419848792.
13. Young CK, Lin WN, Lee LY, et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading. *Laryngoscope*. 2015;125(2):E62-E66. doi:10.1002/lary.24884.
14. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R, Helliwell T. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal dysplasia. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(3):170-176. doi:10.1111/j.1749-4486.2010.02119.x.
15. Karatayli-Ozgursoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, Best SR, Bishop JA, Akst LM. Laryngeal dysplasia, demographics, and treatment: a single-institution, 20-year review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(4):313-318. doi:10.1001/jamaoto.2014.3736.
16. Cosway B, Paleri V. Laryngeal dysplasia: an evidence-based flowchart to guide management and follow up. *J Laryngol Otol*. 2015;129(6):598-599. doi:10.1017/S0022215115000833.
17. Núñez-Batalla F, Corte-Santos P, Señaris-González B, Llorente-Pendás JL, Górriz-Gil C, Suárez-Nieto C. Adaptación y validación del índice de incapacidad

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- vocal (VHI-30) y su versión abreviada (VHI-10) al español. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58(9):386-392. doi:10.1016/s0001-6519(07)74954-3.
18. Contreras F, Gonzalez N, Vivero M, Guzman M. Cross-cultural adaptation of the Chilean Version of the Voice-Related Quality of Life (V-RQOL). *Codas.* 2019;31(3):e20180213. doi:10.1590/2317-1782/20192018213.
 19. Belafsky P, Postma G, Koufman J. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313-1317. doi: 10.1097/00005537-200108000-00001.
 20. Barnes L. Pathology and Genetics of Tumours of Head and Neck Tumours.; 2005. https://books.google.com/books/about/Pathology_and_Genetics_of_Tumours_of_Hea.html?hl=&id=HBACswEACAAJ
 21. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):23-32. doi:10.1007/s12105-017-0788-z.
 22. Chen M, Li C, Yang Y, Cheng L, Wu H. A morphological classification for vocal fold leukoplakia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(5):588-596. doi:10.1016/j.bjorl.2018.04.014.
 23. Rzepakowska A, Sobol M, Sielska-Badurek E, Niemczyk K, Osuch-Wójcikiewicz E. Morphology, Vibratory Function, and Vascular Pattern for Predicting Malignancy in Vocal Fold Leukoplakia. *J Voice.* 2020;34(5):812.e9-e812.e15. doi:10.1016/j.jvoice.2019.04.001.
 24. Anis MM. Correlating laryngoscopic appearance of laryngeal lesions with histopathology. *Laryngoscope.* 2019;129(6):1308-1312. doi:10.1002/lary.27585.