



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

LIQUEN PLANO ORAL Y CÁNCER ORAL

Juan Carlos Nogueras Valdés

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo

SEVILLA, 2018



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

D. **ÁNGEL MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ** profesor del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que el alumno de Odontología D^o. **JUAN CARLOS NOGUERAS VALDÉS** ha realizado bajo nuestra tutela y dirección, el trabajo titulado: “**LIQUEN PLANO ORAL Y CÁNCER ORAL**”, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de Odontología. Y para que conste y a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Sevilla a 20 de Mayo de 2018.

Dr. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla

ÍNDICE

	<i>Número página</i>
1. RESUMEN/ABSTRACT	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	10
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN	17
7. CONCLUSIONES	26
8. BIBLIOGRAFÍA	27

1. RESUMEN/ABSTRAC

Introducción: El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad crónica, mucocutánea e inflamatoria de etiología desconocida. Su transformación maligna es un tema que sigue suscitando controversia en la literatura.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es llevar a cabo una evaluación del potencial maligno del LPO y su conversión a carcinoma de células escamosas, así como los posibles factores que pueden estar implicados en este proceso de cancerización, todo ello basado en la evidencia científica disponible.

Material y métodos: Se realizan búsquedas bibliográficas exhaustivas en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Cochrane, limitando los artículos a los publicados en los últimos 5 años, en inglés o español y a texto completo. Obtenemos un total de 15 artículos, entre los cuales encontramos revisiones bibliográficas, estudios casos-controles y un meta-análisis.

Conclusiones: La tasa de transformación maligna del liquen plano oral reportada oscila entre el 0,4%-5%, viéndose afectada por diversos factores de riesgo, tanto genéticos como no genéticos. En la actualidad sigue considerándose una lesión potencialmente maligna, lo que exige el seguimiento continuado de estos pacientes.

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is a chronic, mucocutaneous and inflammatory disease with unknown etiology. In the latest research, the role of free radicals in the etiopathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases is discussed.

Objective: The aim of this bibliographical review is to evaluate the malignant potential of the OLP and its controversial conversion into oral squamous cell carcinoma, together with the possible factors that make part in the cancerization process, based on the accessible scientific evidence.

Equipment and methods: We carry out a bibliographic search in the databases PubMed, Scopus and Cochrane, using only articles published either in Spanish or English in the last 5 years and a full text. We obtain a total of 15 articles among which we find bibliographic reviews, case-controls studies and a meta-analysis.

Conclusion: The malignant transformation rate of the oral lichen planus between 0,4-0,5%, being affected by many risk factors, genetics as well as non-genetics. Currently, it is still being considered a potentially malignant affliction, which requires a continuous assessment of the patients.

2. INTRODUCCIÓN

El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea inflamatoria que puede afectar a la piel, el pelo, las uñas y las mucosas (1).

La variante por vía oral, liquen plano oral (LPO), es una enfermedad crónica e inflamatoria que afecta a la mucosa bucal con períodos de recaídas (sintomáticos) y remisiones características. Las lesiones orales son comúnmente crónicas, no remisivas y pueden ser una fuente de morbilidad, mientras que las cutáneas suelen ser autolimitantes y pruríticas (2). La patogénesis del LPO no se entiende completamente y el diagnóstico se basa principalmente en la combinación de características clínicas e histológicas (1,2). El tratamiento es sintomático, ya que ningún tratamiento es totalmente curativo (2).

Junto a la estomatitis aftosa y leucoplasia, el liquen plano oral (LPO) es una de las enfermedades más frecuentes a nivel de la mucosa oral.

2.1. Prevalencia

La prevalencia oscila entre 0,5-2% para la población adulta, siendo la edad de inicio generalmente entre los 30-60 años, aunque existen casos de diagnóstico de LPO en niños. Presenta un predominio del sexo femenino con una proporción 2:1 (2).

Los LP genitales y cutáneos se encuentran asociados con un 15-20% de los casos de LPO, respectivamente, mientras que el LPO aparece en torno al 70-77% de los pacientes que presentan LP cutáneo (2).

2.2. Etiología

La etiología del LPO sigue siendo un tema controvertido y algo incierto. No obstante, algunas evidencias señalan que se trata de un proceso inmunológico desencadenado por un antígeno (origen intrínseco o extrínseco) que produce una alteración en los queratinocitos de la capa basal de la mucosa oral, haciéndolos susceptibles a la respuesta inmune celular (3). Estas células sufrirán apoptosis ante la presencia del antígeno, que será presentado por las células de Langerhans (4).

Actualmente se baraja que algunos factores tienen un papel potencial en la patogénesis (2):

- **Factores psicológicos:** los niveles de ansiedad, depresión, así como la vulnerabilidad a los trastornos psicológicos se han mostrado mayores en pacientes con LPO. Asimismo, las exacerbaciones de LPO han sido relacionadas con períodos de estrés psicológico y ansiedad en algunos estudios. Actualmente, la cuestión sigue siendo si estos factores contribuyen a la etiología o sólo están impulsados por la morbilidad asociada con LPO (2).
- **Trauma:** no ha sido considerado factor etiológico como tal, pero si como un mecanismo por el cual otros factores etiológicos pueden ejercer sus efectos. El fenómeno de Koebner, por el cual las lesiones en LPO se desarrollan en respuesta a un trauma mecánico, podría explicar, aunque no completamente, el motivo de por qué las lesiones en LPO se desarrollan principalmente en mucosa bucal o superficie lateral de la lengua, que son las zonas más propensas a trauma (2).
- **Factores genéticos:** factores genéticos que influyen en la respuesta inmune pueden contribuir a la patogénesis del LPO (1). Un aumento significativo de los polimorfismos genéticos del primer intrón del gen promotor de Interferón-gamma puede ser un factor de riesgo importante para el desarrollo del LPO (2).
- **Asociación sistémica:** existen algunas enfermedades sistémicas que pueden estar relacionadas con el LPO, aunque no existen suficientes evidencias al respecto. Entre ellas se encuentran el virus de la hepatitis C (VHC), hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad injerto contra huésped (2).

2.3. Fisiopatogenia

Diversos tipos de células, proteínas de la matriz extracelular y quimiocinas, por medio de la activación de diferentes vías pueden estar implicadas en el inicio del LPO (3). Los mecanismos al parecer implicados en la fisiopatogénesis, tradicionalmente han sido clasificados en específicos e inespecíficos (2). La presencia de autoanticuerpos circulantes para la desmogleína 1 y 3, así como la identificación de IgA e IgM sugieren un papel de la inmunidad humoral en el LPO (3).

Los mecanismos específicos incluyen la presentación del antígeno por parte de los queratinocitos, los cuales una vez activados secretan citoquinas, cuya función es la atracción de linfocitos colaboradores (TCD4+) a la zona. Por su parte, las células dendríticas captan también estos antígenos que son expresados por los queratinocitos y migran hacia las adenopatías regionales para presentárselos a los linfocitos TCD4+. Éstos activan a su vez a los linfocitos T citotóxicos (TCD8+), lo cual desencadena una reacción citotóxica contra la capa de células basales epidérmicas (3). La apoptosis de los queratinocitos se produce a través de la vía de la cascada de las caspasas (5).

Los mecanismos inespecíficos incluyen la liberación de mastocitos y proteasas proinflamatorias, así como la regulación o activación de metaloproteinasas en las lesiones de LPO y la disrupción de la membrana basal (1).

2.4. Manifestaciones clínicas

Clásicamente, el LPO sigue un patrón bilateral y simétrico, siendo la mucosa bucal el lugar más común junto con la lengua. No obstante, algunos casos pueden implicar diversos lugares (más comúnmente como gingivitis descamativa) (1) y mucosa labial. La aparición de lesiones en paladar, suelo de boca y labio no son comunes (2,5).

Dentro del LPO podemos encontrar 6 variantes, que se pueden encontrar aisladas o en combinación: reticular, papular, en placa, atrófica, erosiva y ampollosa. No obstante, también ha sido descrita una clasificación con tres formas clínicas: reticular, eritematosa y erosiva (1). Las formas más frecuentes son en placa, reticular y la erosiva-ulcerosa (2).

Clasificación de Andreasen	Clasificación de Eisen
Reticular	Reticular
Papular	Eritematoso
En placa	Erosivo
Atrófico	
Erosivo	
Buloso	

Tabla 1. Comparación de los sistemas de clasificación para la presentación clínica del LPO (1).

El *reticular* es la forma más habitual y reconocible, suele ser asintomático (a menos que haya participación de la lengua) y se caracteriza por la presencia o aparición de pápulas hiperqueratósicas con una especie de red de líneas blanco-grisáceas que reciben el nombre de estrías de *Whickham* (1,2). La forma *eritematosa-atrónica* se presenta con áreas atróficas en la mucosa, con frecuencia en combinación con lesiones reticulares (1). La forma *erosiva* o *ulcerativa* presenta eritemas debido a la inflamación o adelgazamiento del epitelio, y es característico la aparición de úlceras y erosiones (1,2).

Los signos y síntomas en el LPO son muy variados. En muchos casos, el comienzo es progresivo y sin síntomas, por lo que los pacientes no son conscientes de su condición oral. Entre los síntomas podemos encontrar: dolor en la mucosa oral, sensibilidad de la mucosa a alimentos calientes o picantes, rugosidad en la mucosa oral, o bien la presencia de ulceraciones o manchas blancas o rojizas en la mucosa oral. Durante los períodos de exacerbación, habrá una acentuación de signos y síntomas, que remitirán durante los períodos de inactividad (2).

2.5. Diagnóstico

Siendo una de las enfermedades con mayor frecuencia en la mucosa oral, el LPO sigue siendo una enfermedad sin una etiología clara y con un potencial maligno incierto. El material de investigación debe basarse en un diagnóstico preciso (6). El diagnóstico en el liquen plano oral debe sustentarse en criterios clínicos e histopatológicos (2,5).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

1. Presencia de lesiones bilaterales más o menos simétricas
2. Presencia de una red en forma de encajes de líneas gris-blanco ligeramente elevadas
3. Las lesiones erosivas, atróficas, bullosas y de tipo placa sólo se aceptan como subtipos en presencia de lesiones reticulares en otras partes de la mucosa oral.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del LPO (van der Meji y van de Wall 2003) (5).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS

1. Presencia de una zona de infiltración celular similar a una banda bien definida, que es confinada a la parte superficial del tejido conectivo, consistente principalmente en linfocitos T.
2. Signos de degeneración hidrópica de la capa basal epitelial.
3. Ausencia de displasia epitelial.

Tabla 3. Criterios diagnósticos del LPO (van der Meji y van de Wall 2003)(5).

En todas las demás lesiones que se asemejen a LPO pero no completen los criterios clínicos o histopatológicos mencionados anteriormente, debe utilizarse el término “clínicamente compatible con” o “histopatológicamente compatible con” respectivamente.

La inmunofluorescencia directa puede ser útil en casos de LPO gingival (gingivitis descamativa), pudiendo contribuir al diagnóstico de la enfermedad, cuando la histopatología no es diagnóstica. La inmunofluorescencia indirecta, por su parte no se utiliza rutinariamente para el diagnóstico de LPO (2).

2.6. Tratamiento

Se han desarrollado numerosos protocolos de actuación en el tratamiento del LPO (4). El tratamiento del LPO tiene como principal objetivo el control de los síntomas, ya que ningún tratamiento es totalmente curativo (1). Va encaminado a tratar las formas atróficas y erosivo-ulceradas, cuando se acompañan de sintomatología, aliviando los síntomas y disminuyendo el riesgo potencial de transformación maligna. Las lesiones reticulares, generalmente asintomáticas, no requieren tratamiento (1, 2, 4).

Los corticoesteroides tópicos siguen siendo el tratamiento inicial para el LPO (triamcinolona 0,1%, propionato de clobetasol 0,05% y fluocinolona 0,05%). Inhibidores tópicos de la calcineurina, tacrolimus y pimecrolimus constituyen una segunda opción de tratamiento cuando no hay respuesta a corticoides tópicos o cuando no se puedan tolerar. Inyecciones intralesionales de acetónido de triamcinolona (10-40 mg/mL). Se puede repetir 2-

4 semanas hasta obtener resultados (1). La terapia sistémica con corticoides quedará reservada para los casos en los que fracasen las medidas anteriores y para aquellos casos de LPO generalizado con afectación de otras localizaciones (2). En casos de gingivitis descamativa, se emplean corticoides tópicos en orabase sobre férulas blandas para mejorar su aplicación (7).

Actualmente, gracias a la seguridad tecnológica, hay que considerar la aplicación de láser de diodo a baja intensidad como una nueva alternativa terapéutica (4). También hay que guardar especial cuidado con los irritantes mecánicos, así como realizar un historial farmacológico para poder identificar posibles causas reversibles de erupciones liquenoides, ya que la retirada de estos factores puede ser curativa (2).

2.7. Pronóstico y Seguimiento

Investigaciones acerca del cáncer oral en pacientes con LPO son potencialmente rentables dada la probabilidad de transformación maligna (2). El monitoreo o seguimiento puede variar desde cada 2 meses a un año. Al menos, es recomendable un seguimiento anual (2). Aquellos casos en los que se observen cambios en las lesiones, así como lesiones que no responden al tratamiento o existan signos sugestivos de cáncer será necesario la realización de una biopsia para descartar malignidad, y períodos de seguimiento acortados (1,2).

LÍQUEN PLANO Y CÁNCER ORAL

El cáncer oral es un problema a nivel mundial y va en aumento (8). Junto con el cáncer orofaríngeo ocupa el sexto lugar en frecuencia (8,9). Los tumores a nivel oral ocupan un 2-6% de todos los tumores del organismo, siendo el 90-96% de ellos representado por el carcinoma oral de células escamosas (COCE) (9). Representa el 0,8% y 0,9% de todos los cánceres para mujeres y hombres respectivamente (8).

La tasa de supervivencia para el COCE está estimada en un 50% a los 5 años, ya que suele inducir metástasis tempranas. Los factores potencialmente implicados en su etiología son principalmente el tabaco y el alcohol, aunque también existen otros factores como la dieta, mala higiene oral, infección por Virus de Papiloma Humano (VPH), etc.(8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica el LPO como un trastorno potencialmente maligno no especificado con riesgo de transformación maligna, lo que sugiere un estrecho monitoreo en pacientes con dicha patología (10).

Actualmente, el riesgo de transformación maligna del LPO hacia COCE sigue suscitando debate y controversia en la literatura (1). Desde 1910, cuando es reportado por Hallopeau el primer caso de transformación maligna del LPO, se han realizado diversas investigaciones y estudios con el fin de confirmar el potencial maligno del liquen plano oral (10,2). La principal dificultad para estudiar la posible naturaleza maligna existente en el LPO nace de la ausencia de criterios universalmente aceptados para su diagnóstico (10).

Las tasas de transformación maligna del LPO varían ampliamente entre los estudios, aunque muchas de ellas oscilan entre el 0,4-5% en períodos de observación de 0,5 a 20 años con tasa anual de 0,2% y 0,5%. La mayoría de los casos reportados son de las variantes atrófica-erosiva (1). Histopatológicamente, la mayor parte de los tumores que han sido detectados en pacientes con LPO son bien diferenciados (COCE) (2).

No se conoce ningún mecanismo definitivo para la cancerización del LPO, pero se han propuesto numerosos factores que podrían estar implicados (1): desequilibrios alélicos, metaloproteinasas de la matriz, papel de las telomerasas, factor de crecimiento epidérmico, p53, protooncogen MYC. Igualmente, se han propuesto factores implicados en este proceso que no guardan relación con la genética: tabaco y/o alcohol, sexo y edad, dieta, localizaciones intraorales, factores infecciosos (*C. albicans*, VHC, VPH) (1,2,10,11). La inflamación crónica también se ha visto relacionada con diversos tipos de cáncer, y el LPO ha sido descrito como una condición inflamatoria crónica, por lo que el papel de la inflamación en la posible cancerización del LPO ha sido propuesto por diversos autores (2).

Otro aspecto a tener en cuenta es el fenómeno de cancerización de campo en pacientes con LPO, consistente en el desarrollo de múltiples carcinomas independientes. Así, los pacientes con LPO y posterior progresión a COCE, presentan riesgo de desarrollar múltiples y multifocales eventos neoplásicos en la cavidad oral (13).

Múltiples estudios indican la posible progresión del LPO a COCE, aunque la incidencia sea baja y no se conozcan con precisión los mecanismos implicados en la carcinogénesis. Por ello, para reducir aún más la incidencia, es clave la investigación de los mecanismos de transformación maligna y progresión del LPO a COCE (12).

A la luz de la controversia existente respecto a la posible naturaleza maligna del LPO, un protocolo de seguimiento a largo plazo es esencial (2).

3. OBJETIVOS

El liquen plano oral es una enfermedad con una base inmunológica y carácter crónico e inflamatorio, que afecta principalmente a la mucosa oral, piel, mucosa genital, cuero cabelludo y uñas. Cursa con períodos de exacerbaciones y remisiones. Su tratamiento es fundamentalmente sintomático, y su diagnóstico se sustenta en criterios clínicos e histopatológicos.

Su naturaleza premaligna, su posible progresión a carcinoma de células escamosas, así como los factores que conducen a la malignización o cancerización del liquen plano oral sigue siendo un tema muy discutido en la literatura.

Precisamente por esto último, los objetivos de este trabajo son:

1. Evaluar el potencial maligno del liquen plano oral y su conversión a cáncer oral, en base a la evidencia científica disponible.
2. Evaluar los factores involucrados en la posible transformación maligna del liquen plano oral a carcinoma de células escamosas.

4. METODOLOGÍA Y BÚSQUEDA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica. Para realizarlo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, basándonos principalmente en dos bases de datos **PubMed** y **Scopus**. Las publicaciones a texto completo se han obtenido en su gran mayoría a través de la Biblioteca Fama de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, procedimos a realizar la búsqueda en **PubMed** utilizando los términos (*oral lichen planus*) AND (*oral cancer*). Sin aplicar ningún filtro se encontraron 1114 artículos. Se establecieron como criterios de inclusión aquellos artículos publicados durante los últimos 5 años, texto completo e idiomas inglés y español. Tras aplicar estos criterios los artículos se reducen a 195, de los cuales 140 fueron descartados por título y 43 por abstract. Tras una lectura más exhaustiva de aquellos seleccionados, descartamos los que no tengan un interés directo en nuestro trabajo. Al final, quedaron 2 artículos. (Tabla 4)

Posteriormente, se procede a realizar la misma estrategia de búsqueda en la base de datos **Scopus** obteniendo un total de 780 artículos. Tras aplicar las mismas limitaciones citadas anteriormente nos quedamos con 260 artículos. Por título y abstract descartamos 240, quedándonos únicamente con 3 tras la lectura detallada de los mismos. (Tabla 4)

Se realiza una segunda estrategia de búsqueda con los términos (*oral lichen planus*) AND (*malignant transformation*). En la base de datos **PubMed** se encuentran 321 artículos. Tras acotar por artículos publicados en los últimos 5 años, texto completo e idiomas inglés y español nos quedamos con 97 artículos. Tras descartar por título, abstract y lectura detallada de los mismos, 6 artículos son seleccionados. (Tabla 5)

Esta misma estrategia es aplicada en la base de datos **Scopus**, donde se encuentran 444 artículos. Utilizando los mismos criterios de exclusión, el número de artículos se reduce a 148. De ellos 138 son descartados por título y resumen, quedando para el objetivo del trabajo, y tras la lectura de los mismos, 5 artículos. (Tabla 5)

Se realizaron algunas búsquedas adicionales utilizando los términos (*oral lichen planus*) AND (*dysplasia*) y (*oral lichen planus*) AND (*squamous oral cell carcinoma*), encontrando artículos no válidos o repetidos ya seleccionados en búsquedas anteriores.

Finalmente, se realiza una búsqueda en una tercera base de datos, **Biblioteca Cochrane**, sin encontrar artículos nuevos y útiles para el trabajo en cuestión.

- *(oral lichen planus) AND (oral cancer):*

	PUBMED	SCOPUS	COCRHANE
Resultados	1114	780	0
Últimos 5 años, texto completo e inglés y español	195	260	0
Descartados por título	140	200	0
Descartados por abstract	43	40	0
Total seleccionados	2	3	0

Tabla 4. *(oral lichen planus) AND (oral cancer). Selección de artículos.*

- *(oral lichen planus) AND (malignant transformation):*

	PUBMED	SCOPUS	COCRHANE
Resultados	321	444	5
Últimos 5 años, texto completo e inglés y español	97	148	3
Descartados por título	75	96	3
Descartados por abstract	11	42	0
Total seleccionados	6	5	0

Tabla 5. *(oral lichen planus) AND (malignant transformation). Selección de artículos.*

5. RESULTADOS

Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. Oral Sci Int. 2014; 11(1):1-7.

Artículo de revisión que muestra una visión general y breve acerca del liquen plano oral. Se centra especialmente en la revisión del controvertido potencial maligno que rodea a esta lesión, el diagnóstico diferencial (clínico e histológico) entre liquen plano oral (LPO) y lesiones liquenoides orales (LLO), así como las diferentes tasas de malignización de estas entidades.

Ruokonen HMA, Juurikivi A, Kauppila T, Heikkinen AM, Seppänen-Kajjansinkko R. High percentage of oral lichen planus and lichenoid lesion in oral squamous cell carcinomas. Acta Odontol Scand. 2017; 75(6):442-5.

Estudio retrospectivo que presenta como finalidad evaluar el liquen plano oral y las lesiones liquenoides orales como entidades precursoras de carcinoma oral de células escamosas, y los factores implicados en este proceso de cancerización, especialmente alcohol y tabaco. Para ello se analizaron retrospectivamente 323 casos con COCE ya tratados en la Universidad de Helsinki en 2015, de los cuales 58 (17.9 %) tenían LPO y 13 (4 %) presentaban LLO, cuyos diagnósticos estaban basados en criterios clínicos e histopatológicos. El tabaquismo y el consumo de alcohol fueron menos frecuente en los pacientes con LPO y LLO, mostrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < .001$), lo cual sugiere que el LPO sea un factor etiológico de COCE, especialmente en aquellos pacientes sin otros factores de riesgo implicados como el alcohol y el tabaco.

Agha-Hosseini F, Sheykhbahaei N, SadrZadeh-Afshar M. Evaluation of Potential Risk Factors that contribute to Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Literature Review. Journal of Contemporary Dental Practice. 2016; 17(8):692-701.

Revisión de la literatura que abarca el discutido carácter premaligno del liquen plano, mostrando diferentes tasas de malignización del mismo que oscilan en este estudio del 0% al 37%, con una media de 4.5%. El artículo se centra más exhaustivamente en el análisis de los diferentes factores de riesgo implicados en este proceso. Para ello, los divide en factores no genético (tabaco y alcohol, sexo y edad, dieta, localizaciones intraorales, factores infecciosos, forma clínica) y factores genéticos (desequilibrios alélicos, proliferación celular y apoptosis, metaloproteinasas, telomerasas y factor de crecimiento).

Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. Oral Oncol. 2017; 68:92-102.

Meta-análisis que estudia el intenso debate existente acerca de la transformación maligna de LPO y LLO al igual que los posibles factores de riesgo involucrados en su conversión a carcinoma de células escamosas. Se recopilieron 57 estudios que proporcionaron datos de 20.095 pacientes, de los cuales 19.676 con LPO y 419 con LLO. De ellos 280 desarrollaron COCE, rondando la tasa de malignización del LPO en torno al 1'1 %. Igualmente, se encontró una mayor incidencia de COCE entre los fumadores, consumidores de alcohol e infectados por virus de la hepatitis C (VHC).

Cok S, Cok CC, Bascones-Martínez. Malignización del liquen plano oral (LPO). Av Odontostomatol. 2015; 323-9.

Revisión sistemática que estudia la evidencia científica disponible en relación con la malignización de liquen plano oral, estimando su incidencia, prevalencia y los tipos de LPO asociados. Tras la revisión de los múltiples estudios, llegan a la conclusión de que existe una tendencia por aceptar que el LPO representa una lesión de carácter maligno y su incidencia corresponde alrededor del 1%. Además, refieren una mayor prevalencia de malignización en los tipos atróficos/erosivos.

Bandyopadhyay A, Behura S.S, Nishat R, Dash K.C, Bhuyan L, Ramachandra, S. Clinicopathological profile and malignant transformation in oral lichen planus: A restrospective study. Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. 2017; 7(3):116-124.

El objetivo de este estudio retrospectivo es analizar histopatológicamente casos diagnosticados de LPO en términos de edad, variante clínica, localización, género, enfermedad sistémica, grado de displasia y transformación maligna asociada. La muestra fue de 143 pacientes con LPO, de los cuales el 7,69 % de los casos mostraron cambios displásicos, y el 72'7 % de ellos fueron asociados con la forma erosiva. Además, asocia el predominio de LPO entre la población masculina de mediana edad y una mayor prevalencia de afectación bilateral de mucosa bucal.

Gonzalez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? J Oral Pathol Med. 2017; 46(2):148-53.

Análisis retrospectivo de 102 pacientes diagnosticados con LPO (n=21) o LLO (n=81) entre enero de 2006 y enero de 2016. El objetivo del estudio fue examinar la incidencia de cáncer en estos pacientes y aquellos aspectos clínicopatológicos que puedan causar subestimación de la incidencia de cáncer en este tipo de pacientes. Cuatro pacientes desarrollaron cáncer, tres de ellos con diagnóstico previo de LPO y uno de ellos con LLO. Finalmente, la incidencia de cáncer en estos pacientes puede verse influenciada o subestimada por los actuales criterios para su diagnóstico.

Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation or oral lichen planus and oral lichenoid lesion. A systematic review. J Am Dent Assoc. 2014; 145(1):45-56.

Revisión que investiga la evidencia en lo referente a la malignización del LPO. Para ello se seleccionan 16 estudios, un total de 7.806 casos de LPO y 125 casos de LLO. Entre los pacientes con LPO, 85 desarrollaron COCE (1'09 %), frente a los 4 casos de COCE entre los diagnosticados con LLO (3'2 %). Se indica un ligero predominio de mujeres entre los pacientes que experimentaron transformación maligna y la lengua como sitio más común.

Zoya B, Kurago. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.2016;122(1):72-80.

El propósito de esta revisión es aportar una visión general del liquen plano y realizar un análisis exhaustivo de la etiología y los mecanismos inmunopatológicos implicados en dicha patología, con la finalidad de proporcionar una mejor gestión de este tipo de pacientes. Igualmente describe el potencial del LPO de progresar a COCE.

Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. Oral Oncol.2013; 49(12):41-2.

Artículo que estima el potencial papel que juega el estrés oxidativo en el controvertido proceso de transformación maligna del liquen plano oral. Para ello, se evalúa la implicación de los radicales libres y las especies reactivas de oxígeno en la posible carcinogénesis inflamatoria mediada en el liquen plano oral.

Vlková B, Stanko P, Minárik G, Tóthová L, Szemes T, Baňasová L, Novotňáková D, Hodosy J, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. Arch Oral Biol. 2012; 57(12):1651-6.

El objetivo del presente estudio es comparar en pacientes con lesiones premalignas orales y controles sanos los marcadores salivales tanto del estrés oxidativo como carbonílico. Para ello, se recogen muestras de salivas no estimuladas de 16 pacientes con lesiones premalignas orales (leucoplasia, liquen plano y eritroplasia) y 16 controles. Las principales conclusiones recogidas son el hallazgo de mayores niveles de marcadores de estrés oxidativo y carbonílico en la saliva de pacientes con lesiones premalignas orales.

Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2012; 41(10):736–40.

El objetivo de este estudio caso-control es dilucidar la patogénesis del LPO y su posible relación con el cáncer oral. Para ello, se examinan varios biomarcadores: 8-nitroguanina y 8-oxodG en pacientes con LPO y COCE. Se utilizó la técnica de inmunofluorescencia doble para detectar estos marcadores. Además, se utilizaron técnicas de inmunohistoquímica para examinar la expresión de 3-nitrotirosina e iNOS. Se concluyó que la formación de lesiones de ADN potencialmente mutagénicas incluyendo 8-nitroguanina y 8-oxodG puede contribuir al desarrollo de cáncer oral de LPO.

Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Ahtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. J Biomed Biotechnol. 2012; 2012:8–10.

Esta revisión examina si el LPO presenta un potencial maligno y representa un modelo de inflamación preneoplásica. No existe un mecanismo de transformación maligna de esta entidad que haya sido identificado con exactitud y actualmente, se cree que la estimulación crónica de las células epiteliales puede causar trastornos a su control de crecimiento, que en cooperación con el estrés oxidativo daña el ADN, lo que conlleva cambios neoplásicos.

G. Shailaja, J. Vijay Kumar, P. V. Baghirath, U. Kumar, G. Ashalata, A. Bhargavi Krishna. Estimation of malignant transformation rate in cases of oral epithelial dysplasia and lichen planus using immunohistochemical expression of Ki-67, p53, BCL-2, and BAX markers. Dent Res J. 2015; 12(3): 235–242.

Estudio analítico descriptivo transversal cuya finalidad es analizar la expresión de los marcadores Ki-67, p53, BCL-2 y BAX en los queratinocitos de la capa basal y poder así

evaluar la transformación maligna del LPO, todo ello utilizando métodos de expresión inmunohistoquímica. Para ello se hacen tres grupos: grupo 1 (control), grupo 2 (LPO), grupo 3 (displasia epitelial oral). Finalmente se concluyó que los marcadores Ki-67, p53 y BCL-2 pueden ser considerados marcadores pronósticos fiables para malignidad, ya que la tasa de positividad era mayor entre los grupos 2 y 3 al compararlos con los controles asociándose, por tanto, con cambios displásicos y malignización.

Rosa EA, Lia EN, Macedo SB, de Amorim RFB. In situ carcinoma developed over oral lichen planus: A case report with analysis of BUB3, p16, p53, Ki67 and SOX4 expression. J Appl Oral Sci. 2015; 23(4):442–7.

Reporte de un caso de carcinoma desarrollado en un paciente con LPO con el dilucidar la influencia de los marcadores Bub3, p16, p53 y SOX4, concluyendo que la presencia típica histológica de Ki-67 (que fue negativa en el área de LPO) y p53 (expresión débil) pueden estar implicadas en la transformación maligna. Los marcadores Bub3 y p16 pueden estar implicados también en la patogénesis o potencial maligno del LPO. No obstante, hacen falta más estudios para analizar detalladamente estas hipótesis.

6. DISCUSIÓN

El carcinoma oral de células escamosas es un problema mundial grave y cada vez más creciente.

Los trastornos premalignos son condiciones de la mucosa que tienen un riesgo de transformación maligna a COCE (8). A día de hoy, el LPO es considerado por la OMS como una condición potencialmente premaligna, aunque el riesgo es inespecífico y sigue siendo tema de debate en diversos estudios (14). A pesar de la inespecificidad la mayor parte de las tasas reportadas respecto al potencial maligno de LPO oscilan entre el 0,4 – 5% (2, 8, 10).

Bandyopadhyay A.*et al.* identificó un total de 143 casos confirmados histológicamente de LPO en la India Oriental y se analizaron retrospectivamente. La tasa de transformación maligna fue de 1,4 %, estando en concordancia con los estudios de Shen *et al.*, Fang *et al.*, Eisen, Gorsky *et al.*, Markopoulos *et al.*, Rajentheran *et al.*, Chainani-Wu *et al.*, y Kesic *et al.* (15). El meta-análisis realizado por Aghbari SMH *et al.* para evaluar el potencial maligno del LPO mostró que un 1,1% de los pacientes desarrollaron COCE (11). Por otro lado, MA Gonzales Moles *et al.* en su estudio retrospectivo de los 102 pacientes diagnosticados de LPO, únicamente 3 pacientes desarrollaron COCE, pero solamente uno de ellos fue diagnosticado con LPO al mismo tiempo, los otros dos presentaron COCE en áreas de la mucosa sin LPO (16).

Estudios de seguimiento de 4,5 años realizado de manera concisa en 723 casos encontrando una transformación maligna de 6 casos (0,8%). Un estudio de cohortes del norte de Italia de 402 casos de LPO, que se había seleccionado en base a criterios de diagnóstico estrictos tanto clínico como histológico, mostró que 9 casos desarrollaron un COCE durante un seguimiento de 4,9 años. Un estudio de 145 pacientes que se consideró que tenían LPO, pero no a través de criterios diagnósticos estrictos, informó la transformación maligna en 4 casos, de los cuales 3 tenían displasia en el diagnóstico inicial (5).

Sin embargo, en la revisión realizada por Agha-Hosseini F *et al.* (10) encontramos estudios donde las tasas de transformación maligna varían en un plan rango. Por ejemplo, MA Gonzalez Moles *et al.* muestra una frecuencia de transformación maligna que oscila entre el 0% y el 12,5 %; Ismail *et al.* refiere tras revisar la literatura inglesa hasta agosto del 2006 un potencial de malignización entre el 0% y el 3,5 %.

Por tanto, la literatura acerca de la asociación entre el liquen plano oral y el carcinoma de células escamosas es muy extensa y para ello, los factores implicados lo vamos a dividir en genéticos y no genéticos pudiendo llevar así una evaluación más precisa.

1. Factores de riesgo no genéticos en la transformación maligna de LPO

1.1. Alcohol y Tabaco

La relación entre el consumo de tabaco y la transformación maligna de LPO es muy discutible. Establecido como un carcinógeno, el argumento principal es si el fumar puede causar independientemente COCE o simplemente interactúa con el LPO para aumentar su potencial maligno (11).

Los principales factores etiológicos del COCE son el consumo del alcohol y tabaco, guardando una relación causa-efecto; es decir, la duración, frecuencia y tiempo de vida del consumo acumulado de ambos aumenta el riesgo de COCE (8).

La incidencia de cáncer en LPO parece estar subestimado debido a los estrictos criterios de exclusión generalmente impuestos. Otro punto de controversia es la recomendación de excluir a los fumadores a partir de estudios como un factor de confusión. Los fumadores no fueron excluidos en el estudio de MAGonzález-Moles *et al.*, y ninguno de ellos desarrollaron cáncer. Un inconveniente de su exclusión es la consiguiente incapacidad para evaluar su potencial aditivo o su efecto sinérgico en pacientes con LPO para el desarrollo de cáncer oral (16).

Ruokonen HMA *et al.* en 2017 evaluaron el LPO como una lesión precursora para el COCE e investigaron el tabaquismo y el consumo de alcohol como factores etiológicos relacionados con el cáncer. Los resultados de este estudio proporcionan evidencia adicional de que el LPO es probable que sea un factor etiológico en COCE, especialmente en pacientes que no tienen otros factores etiológicos como el consumo de alcohol y tabaco (8). Igualmente, en un estudio llevado a cabo por Aghbari SMH *et al.* en ese mismo año, se observó que los fumadores en comparación con los no fumadores tenían una mayor tasa de transformación maligna. Del mismo modo, los datos agrupados de cinco estudios mostraron tasas de malignización mayores entre los alcohólicos en comparación con los no alcohólicos (11).

1.2.Sexo

Los pacientes que experimentan una transformación maligna siguen el clásico patrón de LPO demográfico, siendo más común en el sexo femenino como, por ejemplo, se muestra en el estudio llevado a cabo por Sara G. *et al.* (17). Sin embargo, los resultados del estudio realizado por Shi *et al.* con una muestra de 633 pacientes con diagnóstico histológico de LPO de origen asiático encontraron 3 veces mayor riesgo de malignización para hombres que para mujeres (18). Igualmente, Silverman *et al.* encontraron en su estudio una malignidad 2,3 veces mayor para el género masculino (19). En la misma dirección, en 2003 el estudio realizado por Van der Merji *et al.* hallaron el doble de incidencia en hombres que en mujeres (20); Aghbari SMH *et al.* en 2017 reportaron mayor frecuencia de transformación maligna entre los varones (11) y, por último, Bandyopadhyay A. *et al.* también observaron en su estudio retrospectivo una mayor predilección a cáncer en el sexo masculino (15).

1.3.Dieta

Otro factor de riesgo del COCE es la dieta (8). Algunos estudios, aunque pocos, proponen que un patrón de dieta rica en verduras, frutas y carnes magras puede reducir el riesgo de cáncer de cabeza y cuello, mientras que un patrón alto en alimentos fritos, grasas, carnes procesadas y dulces puede favorecer el desarrollo de cáncer de laringe. Del mismo modo, un menor consumo de frutas y verdura fresca contribuye como factor etiológico del LPO (10). Por ello, Gandolfo *et al.* sugiere que este hecho podría ser causa de iniciación del cáncer (21).

1.4. Localización intraoral del LPO

Múltiples estudios han demostrado que la lengua es el área más común para la aparición de cáncer, pero algunos autores encontraron que los labios, las encías, y la línea media del paladar tienen la mayor incidencia (10). Un artículo de Rajentheran *et al.* (22) incluso sugirió la mucosa bucal como el sitio más común; estando en concordancia con los resultados del estudio de Bandyopadhyay A. *et al.* (15).

Para Aghbari SMH *et al.* la lengua fue el sitio más común de transformación maligna, seguido de la mucosa bucal. Tasas similares fueron reportadas en la encía y los labios, mientras que el suelo de la boca fue la localización menos frecuente (11). Los resultados de Voute *et al.* demostraron que las localizaciones más frecuentes fueron las mejillas, encías y lengua (23). Shil *et al.* refirió las mejillas, el labio inferior y el borde ventral de la lengua como las zonas más afectadas (24); Silverman *et al.* la mucosa oral (19). De los pacientes

examinados por Kanemitsu Shirasuna en su revisión realizada en 2014, sugiere que los sitios de preferencia para el COCE desarrollados a partir de lesiones de LPO, son la mucosa lingual y bucal, siendo la incidencia mayor en el primero que en el segundo, mientras que la displasia epitelial en LPO es más prevalente en la mucosa bucal. Curiosamente, en algunos casos se ha reportado que el COCE surgió de la forma en placa de LPO en el dorso de la lengua, que es un lugar raro para el desarrollo del COCE, aunque la mayoría de los casos de COCE asociados con LPO se encuentran en el lado lateral de la lengua (5).

Por último, MA Gonzales moles *et al.* en 2017 reportó cuatro casos de cáncer, tres de los cuales desarrollaron un carcinoma en el suelo de la boca, margen de la lengua y mucosa bucal, respectivamente. El cuarto paciente desarrollo tres carcinomas: dos en la encía inferior y un tercer carcinoma en el piso de la boca (16).

1.5. Forma clínica de LPO

Como ha sido comentado anteriormente, dentro del LPO podemos encontrar 6 variantes, que se pueden hallarse aisladas o en combinación: reticular, papular, en placa, atrófica, erosiva y ampollosa; pero ¿qué manifestación clínica se asocia con una mayor tasa de transformación maligna?

Para Aghbari SMH *et al.* la tasa de transformación maligna fue mayor en la forma erosiva, seguida de la atrófica y por último la reticular (11). Por otro lado, Sarah G. Fitzpatrick *et al.* tras realizar una revisión sistemática propusieron un mayor riesgo de malignidad para las formas eritematosas o ulceradas de la lesión (17). De igual manera, Cok. S *et al.* en su revisión sistemática observaron una mayor incidencia de transformación maligna en los tipos atrófico/erosivo, apoyando esta idea investigaciones recientes que han demostrado con el uso de citomorfometría que existe un riesgo significativo en dichas lesiones (14). Por último, Kanemitsu Shirasuna en su revisión llevada a cabo en 2014, sugiere las lesiones rojas, como las formas erosivas y atróficas, como candidatas para una mayor progresión a COCE. Además, las asocia con la infección por VHC (5).

Los resultados analizados en el estudio llevado a cabo por Bandyopadhyay A., *et al.* solo se encontraron dos tipos clínicos en toda la población estudiada, de los cuales el tipo reticular era la forma más común; los casos restantes mostraron un LPO erosivo (15).

Se informó por Mattsson *et al.* (25) que la transformación de esta enfermedad no se puede explicar por las características clínicas específicas, ya que diferentes tipos de LPO muestran un porcentaje similar de transformación.

1.6. Factores infecciosos

Curiosamente, también se ha informado de una asociación del liquen plano oral con infecciones virales.

Se cree que *C. albicans* puede representar un factor de riesgo en la transformación maligna del LPO probablemente como consecuencia de la producción de N-nitrosobencilmetilamina (10).

Hoy en día, muchos artículos interesantes informan que los pacientes con LPO e infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) tienen un mayor riesgo de transformación maligna (10). En su estudio, Gandolfo *et al.* (21) verifica dicha cuestión. Nagao *et al.* (26) sugiere que la aparición de un carcinoma en pacientes LPO se correlaciona con el VHC secretado en la saliva. Del mismo modo, los resultados del meta análisis de Aghbari SMH *et al.* en 2017 mostró una asociación significativa entre la infección por VHC y la transformación maligna del LPO (11).

Un factor crítico es la heterogeneidad geográfica en la relación entre la LPO y el VHC, siendo más común en el área mediterránea y Japón. Se cree que es debido a un aumento de la frecuencia de los alelos HLA - DR6 alelo en estas regiones (10).

En este momento, no hay pruebas convincentes que indiquen una posible conexión entre infección por VHC y la progresión LPO a COCE (10). No queda claro si la presencia de la infección está relacionada con la colonización debido al cambio en la superficie de la mucosa o si el virus desempeña un papel activo en la patogénesis del LPO y la progresión a cáncer (27). Además, se investiga si el VHC puede inducir carcinogénesis indirectamente al provocar cirrosis o directamente al provocar una desregularización del ciclo celular (11).

Del mismo modo, también se ha informado de una posible asociación con virus del papiloma humano (VPH), existiendo mucho debate sobre el papel exacto del virus en el desarrollo de lesiones premalignas y COCE. Una conexión sólida entre el ADN del VPH, principalmente HPV16, y COCE fue mostrado por Syrjanen *et al* en 2011. El meta-análisis llevado a cabo por Agha-Hosseini F. *et al.* en 2016 también muestra que el VPH16 fue

significativamente mayor en pacientes con LPO al compararlos con los controles (10). De igual manera, en ese mismo año MaJ *et al.* en su meta-análisis muestra que los pacientes con LPO erosiva tienen un mayor riesgo de infección por VPH (VPH 16 y VPH 18) lo que sugiere un papel causal potencial en la progresión LPO (27).

1.7. Inflamación crónica y estrés oxidativo

Actualmente no existen criterios para evaluar qué pacientes con LPO tienen un mayor riesgo de transformación maligna.

Una hipótesis actual es el posible papel que juega la inflamación crónica en la carcinogénesis (11,17). Esta hipótesis es similar para explicar otros tipos de enfermedades inflamatorias crónicas relacionadas con el cáncer. Por ejemplo, existe un mayor riesgo de desarrollar carcinoma colorrectal en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (17).

En principio, dos condiciones diferentes pueden conducir al estrés oxidativo: por un lado, una alta producción de radicales libres y, por otro lado, un bajo estado antioxidante; es decir, el desequilibrio entre estas dos condiciones da lugar al estrés oxidativo (10,28,29).

La inflamación crónica presente en las lesiones premalignas se asocia con un aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno que causan daño a las macromoléculas, incluyendo el ADN. Una mayor tasa de mutación en los tejidos inflamados crónicamente aumenta el riesgo de carcinogénesis, siendo el liquen plano oral, como bien hemos dicho un trastorno inflamatorio (29). Los radicales libres son capaces de producir modificaciones químicas y dañar tanto las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los nucleótidos de los tejidos. Esta acción provoca una profunda alteración en la integridad estructural y en las funciones de las membranas celulares. Además, se sabe que los radicales libres son probablemente mediadores para el daño tisular en la enfermedad neoplásica y han sido implicados en la patogénesis de varios trastornos patológicos, incluyendo el cáncer (28,29,30).

Se ha observado en múltiples estudios, un aumento de los marcadores de la peroxidación lipídica en la saliva y el suero de pacientes con liquen plano oral, al igual que se encuentra una disminución del estado antioxidante. Por todo ello, la premalignidad podría ser una consecuencia del estrés oxidativo local o sistémico (11,17,28,29,30).

2. Factores de riesgo genéticos en la transformación maligna de LPO

La estimulación crónica de las células inflamatorias y del estroma proporcionan señales que provocan trastornos en el crecimiento de las células epiteliales; además las cooperaciones con el estrés oxidativo provocan daños en el ADN, traduciéndose en cambios neoplásicos (31).

Asimismo, algunos radicales y moléculas generadas por las células inflamatorias, por ejemplo, p21, p53, Bcl2, y proteínas caspasa, pueden ser mutagénico para las células epiteliales, o afectar a importantes mecanismos de regularización del ciclo celular, tales como la proliferación celular, la detención del ciclo celular o la apoptosis (5,10). Por tanto, las mutaciones y otras alteraciones moleculares que impiden la apoptosis fisiológica, pueden jugar un papel decisivo en la patogénesis y en la progresión de neoplasias (32).

El establecimiento de nuevos biomarcadores para predecir o indicar la transformación maligna sería muy útil en el manejo de los pacientes con LPO. Algunos genes y anticuerpos, tales como p16, Bub3, SOX4 están siendo actualmente estudiados en diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, poco se sabe acerca de tales anticuerpos en lesiones precancerosas, especialmente en LPO (32).

2.1. Proliferación celular y apoptosis

Tanto la apoptosis y la proliferación anormal juegan un papel importante en la formación de tumores. Para ello, G. Shailaja *et al.* realizó un estudio para sugerir la tasa de transformación maligna en LPO y en displasia epitelial oral (DEO) usando la expresión inmunohistoquímica de los marcadores: Ki-67, p53, BCL-2 y BAX. Para la realización del estudio, dividió su muestra de 70 en tres grupos: grupo 1 – control, grupo 2 – LPO, grupo 3 – DEO (33).

En condiciones normales, la proteína p53 tiene una corta vida media, siendo difícil detectarla en los tejidos normales. Debido a mutaciones, defectos en la vía de degradación o mediante la unión a proteínas puede permanecer en los tejidos más tiempo. Su función fisiológica es la prevención de la acumulación del daño genético en las células, bien con la reparación del daño antes de la división celular o por causar la muerte de la célula. Por tanto, las alteraciones en la p53 perjudican la capacidad de las células para reparar y someterse a la

apoptosis en respuesta al daño del ADN, lo que conducirá a un crecimiento celular incontrolado (10, 33).

Los resultados del estudio muestran una mayor expresión de positividad de la p53 en los grupos 2 y 3 (69,9 % y 76,7 % respectivamente) en comparación con el grupo 1 (20 %); siendo un hallazgo relevante. Según Stoll *et al.* (34) la pérdida de la función de la p53 se encuentra en al menos la mitad de los casos de cáncer oral. Por lo tanto, la expresión similar de la p53 en los grupos 2 y 3 pueden ser un indicador importante del potencial de transformación maligna de estas lesiones (33).

En un informe de un caso reportado por Augusto Rosa E. *et al.* de un hombre blanco de 79 años de edad en el que se diagnóstica LPO y COCE. Se realiza un panel de inmunohistoquímica observándose menos del 10% de tinción nuclear en el LPO y menos de 20% en el área de COCE. Los autores llegan a la conclusión, que una débil expresión de p53 en las zonas de LPO puede conllevar a sufrir transformación maligna (32).

Se ha sugerido por Lee *et al.* que la concentración de p53 en LPO e hiperqueratosis es similar, pero inferior en comparación con la displasia epitelial y el COCE, y más alta en la mucosa oral normal (35).

Los estudios que investigan la expresión de p53 en LPO han sido recientemente revisados por Ebrahimi *et al.* (36). En su gran mayoría, incluyeron informes basados en inmunohistoquímica y sus resultados variaron significativamente, con porcentajes de expresión reportado que van de 0 -100%. Sin embargo, en la mayoría de ellos se encontraron tasas mayores de expresión de la p53 en LPO en comparación con la mucosa oral normal. En apoyo a este concepto, Chaiyarit *et al.* (37) mostró una elevada expresión de la p53 en pacientes con LPO. Además, para demostrar que la expresión de la p53 no es sólo el resultado de un proceso inflamatorio, Safadi *et al.* (38) estudio la comparación de la expresión inmunohistoquímica de la p53 entre LPO y otras condiciones orales inflamatorias y se encontró expresión significativamente mayor en LPO.

Otra proteína nuclear asociada al ciclo celular, es la Ki-67; la cual está asociada con la proliferación celular y se utiliza ampliamente como un marcador de proliferación para medir la fracción de crecimiento de las células en tumores humanos. De igual manera, en el primer estudio basado en la inmunohistoquímica comentado al inicio del punto llevado a cabo por G. Shailaja *et al.* al igual que la p 53, el Ki-67 fueron significativamente más frecuentes en las

muestras de los grupos 2 y 3 (73,2% y 86,6% respectivamente) en comparación con el grupo 1 (20%). Estos resultados indican que puede haber una tendencia potencial de malignidad en los grupos 2 y 3, por tanto, ambos biomarcadores pueden ser utilizados como marcadores de pronóstico pertinentes (32).

En el caso reportado por Augusto Rosa E. *et al.* no se encontró ninguna expresión considerable de Ki-67 en la zona de LPO, a diferencia de lo observado en algunos estudios anteriores, en los que la expresión varió del 13 al 20%. Esto sugiere que algunos casos de LPO pueden representar un potencial para la transformación maligna independiente de la expresión de Ki-67 (33).

El gen INK4a, un fragmento de ADN, codifica dos proteínas distintas: la p16 y la p19. Éstas juegan también un papel en la regularización del ciclo celular mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína Rb y, por tanto, detienen el ciclo celular. La abolición de la expresión de la p16 parece representar un evento inicial en el desarrollo de carcinomas orales (33).

Sin embargo, similar a la neoplasia intraepitelial cervical y en el cáncer cervical, la sobreexpresión de p16 fue también encontrada en el COCE. Debemos de señalar, que en el HPV la inhibición de la proteína Rb conduce a altos niveles de la p16, debido a la regulación de retroalimentación negativa en lesiones cervicales. (33).

En tres estudios previos se evaluó la expresión de la p16 en el LPO, con índices de positividad que varían desde el 26,7 % a 65,2 % (39,40). Sin embargo, los criterios utilizados en cada estudio eran muy diferentes. En el informe del caso del señor de 79 años analizado anteriormente, se encuentra esferas de actividad de la p16, tanto en el LPO como en el COCE. Esta expresión, puede sugerir tanto la presencia del VHP en el LPO o el potencial maligno del LPO. Por ello, Augusto Rosa. E *et al.* sugiere que se necesitan más estudios para aclarar la relación entre el LPO y la p16 (B). Sin embargo, Poomsawat *et al.* (39) considera un aumento de la p16 como evidencia de un proceso precanceroso de LPO. En un estudio contradictorio, Montebugnoli *et al.* no haya diferencias significativas en la expresión de p16 en LPO e interpreta la p16 como un signo inflamatorio (41).

7. CONCLUSIONES

1. La tasa de transformación maligna del liquen plano varía ampliamente entre los estudios debido a la falta de uniformidad en cuanto a los criterios de exclusión o inclusión tales como: fumadores, pacientes con displasia epitelial, virus de la hepatitis C, diagnóstico concomitante de liquen plano oral y cáncer y aquellos que desarrollan cáncer en las áreas de la mucosa sin participación de liquen plano oral.
2. Existe controversia acerca del papel que juega el tabaco y/o alcohol en la patogénesis del liquen plano oral. Se debate si posee un potencial aditivo o si actúa sinérgicamente en pacientes con liquen plano oral para el desarrollo de cáncer oral.
3. La premalignidad del liquen plano se ha visto relacionada con infecciones virales, principalmente con el virus de la hepatitis C y virus del papiloma humano, aunque faltan pruebas convincentes para confirmar este hallazgo.
4. La tasa de transformación maligna sigue el patrón demográfico, siendo más común en el sexo femenino, no obstante, existen estudios que reportan datos donde el varón presenta mayor tasa de afectación.
5. Aunque se considera que una dieta rica en frutas y verduras frescas juega un papel preventivo/protector frente al cáncer oral, no son muchos los estudios específicos sobre la influencia de la dieta en la carcinogénesis del liquen plano oral.
6. La lengua y la mucosa bucal son las áreas con liquen plano oral más comunes para la aparición del cáncer, mientras que el suelo de la boca es la menos afectada. Igualmente, las formas clínicas atróficas/erosivas tienen un mayor riesgo de transformación maligna.
7. La inflamación crónica y el estrés oxidativo se relaciona con la malignización del liquen plano oral debido a los cambios que se originan en macromoléculas como lípidos, proteínas y ADN.
8. El establecimiento de biomarcadores para predecir la transformación maligna sería muy útil en el manejo de estos pacientes. Se reportan mayores tasas de positividad de Ki-67, p53 y p16 entre pacientes con liquen plano oral y displasia oral.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):495–504.
2. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):539–51.
3. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1057–69.
4. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Tratamiento del liquen plano oral. Revisión sistemática y protocolo de actuación. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(8):351–62.
5. Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int*. 2014;11(1):1–7.
6. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332–54.
7. Bagán Sebastián JV, Jiménez Y. Líquen plano y reacciones liquenoides. *Medicina y patología bucal*. 1ª ed. Valencia: Medicina Oral;2013.p.234-246
8. Ruokonen HMA, Juurikivi A, Kauppila T, Heikkinen AM, Seppänen-Kaijansinkko R. High percentage of oral lichen planus and lichenoid lesion in oral squamous cell carcinomas. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(6):442–5.
9. Warnakulasuriva S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):309-16.
10. Agha-Hosseini F, Sheykhbahaei N, SadrZadeh-Afshar M. Evaluation of Potential Risk Factors that contribute to Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Literature Review. *Journal Of Contemporary Dental Practice*.2016; 17(8): 692-701.
11. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92–102.
12. Yang Q, Guo B, Sun H, Zhang J, Liu S, Hexige S, et al. Identification of the key genes implicated in the transformation of OLP to OSCC using RNA-sequencing. *Oncol Rep*. 2017;37(4):2355–65.
13. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):383–9.

14. Cok S, Cok CC, Bascones-Martínez. Malignización del liquen plano oral (LPO). *Av Odontoestomatol.* 2015;323–9.
15. Bandyopadhyay, A., Behura, S.S., Nishat, R., Dash, K.C., Bhuyan, L., Ramachandra, S. Clinicopathological profile and malignant transformation in oral lichen planus: A retrospective study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry.* 2017;7(3):116-124.
16. Gonzalez-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med.* 2017;46(2):148–53.
17. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions A systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45–56.
18. Shi HB. The clinical analysis of malignant change in oral lichen planus. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 1996;5(1):4-6.
19. Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997;10(6): 259-63.
20. Van der Meij EH, Schepman K-P, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(2):164-171.
21. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40(1):77-83.
22. Rajentheran R, McLean N, Kelly C, Reed M, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(5):520-523.
23. Moncarz V, Ulmansky M, Lustmann J. Lichenplanus: exploring its malignant potential. *J Am Dent Assoc.* 1993;124(3):102-8.
24. Shi HB. The clinical analysis of malignant change in oral lichen planus. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 1996;5(1):4-6.
25. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):390-396.
26. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int JMol Med.* 2005;15(2):237-241.

27. Zoya B, Kurago. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2016;122(1):72 – 80.
28. Mortazavi N. Role of oxidative stress in malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol*.2013; 49(12):41–2.
29. Vlková B, Stanko P, Minárik G, Tóthová L, Szemes T, Baňasová L, Novotňáková D, Hodosy J, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in patients with oral premalignant lesions. *Arch Oral Biol*.2012;57(12):1651-6.
30. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(10):736–40.
31. Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Ahtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol*.2012;2012:8–10.
32. G. Shailaja, J. Vijay Kumar, P. V. Baghirath, U. Kumar, G. Ashalata, A. Bhargavi Krishna. Estimation of malignant transformation rate in cases of oral epithelial dysplasia and lichen planus using immunohistochemical expression of Ki-67, p53, BCL-2, and BAX markers. *Dent Res J*.2015; 12(3): 235–242.
33. Rosa EA, Lia EN, Macedo SB, de Amorim RFB. In situ carcinoma developed over oral lichen planus: A case report with analysis of BUB3, p16, p53, Ki67 and SOX4 expression. *J Appl Oral Sci*.2015;23(4):442–7.
34. Watanabe M, Ohnishi, Y, Wato M, Tanaka A, Kakudo K. SOX4 expression is closely associated with differentiation and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2014;47(3): 150-5.
35. Lee JJ, Kuo MY, Cheng SJ, Chiang CP, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Higher expressions of p53 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in atrophic oral lichen planus and patients with areca quid chewing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.2005;99(4): 471-478.
36. M. Ebrahimi, K. Nylander, and I. van der Waal. Oral lichen planus and the p53 family: what do we know? *Journal of Oral Pathology and Medicine*.2011;40(4): 281–285.
37. P. Chaiyarit, N. Ma, Y. Hiraku et al. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Science*.2005;96(9): 553–559.
38. R. A. Safadi, S. Z. A. Jaber, H. M. Hammad, and A. A. H. Hamasha, “Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21

- compared to oral mucositis. An immunohistochemical study,” *Archives of Oral Biology*.2010;55(6):454–461.
39. Poomsawat S, Buajeeb W, Khovidhunkit SO, Punyasingh J. Overexpression of cdk4 and p16 in oral lichen planus supports the concept of premalignancy. *J Oral Pathol Medic*. 2011; 40 (4): 294-9.
40. Salehinejad J, Sharifi N, Amirchaghmaghi M, Ghazi N, Shakeri MT, Ghazi A. Immunohistochemical expression of p16 protein in oral squamous cell carcinoma and lichen planus. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18:(4):2010-3.
41. L.Montebugnoli, M. Venturi, D. B. Gissi et al., “Immunohistochemical expression of p16(INK4A) protein in oral lichen planus,” *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*.2011;112(2): 222–227.