Malignización del liquen plano oral (LPO)

Malignization of oral lichen planus (OLP)

Cok S*, Cok CC*, Bascones-Martínez A**

RESUMEN

El carácter maligno del Liquen Plano Oral (LPO) ha sido discutido por diversos autores desde hace unas décadas. La determinación del potencial de malignización puede ser afectada por las dificultades que se presentan en el diagnóstico clínico e histopatológico de estas lesiones. Por este motivo, el objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la evidencia disponible en relación a la transformación maligna del LPO, determinando su incidencia y prevalencia y los tipos de lesiones de LPO asociados.

La búsqueda principal se realizó en la base de datos PubMed; y como complemento, se hizo una búsqueda manual. Se obtuvo un total de 3.221 artículos, que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 19. Los resultados demostraron una incidencia de malignización <1% en la mayoría de casos y los subtipos de LPO que predominaron fueron atrófico/erosivo. Sin embargo, estudios prospectivos siguen siendo necesarios para confirmar estos resultados.

Palabras clave: Liquen plano oral, malignización, premalignización.

SUMMARY

The malignant nature of Oral Lichen Planus (OLP) has been discussed by various authors a few decades ago. The determination of the malignant potential may be affected by the difficulties encountered in the clinical and pathological diagnosis of these lesions. Therefore, the aim of this review is to evaluate the available evidence regarding its malignant transformation, determining the incidence, prevalence, and types of injuries associated OLP.

The main search was performed in PubMed's database, and to support this, a manual search was also done. A total of 3,221 articles were obtained, and 19 met the inclusion criteria. The results showed an incidence of malignancy <1% in most of the cases, and the predominant subtypes in malignant transformation of the lesions were of atrophic/erosive nature. Nonetheless, prospective studies are still needed to confirm these results.

Key words: Oral Lichen Planus, malignant, premalignant.

Fecha de recepción: 22 de octubre de 2014.

Aceptado para publicación: 18 de enero de 2015.

* DDS, Máster en Periodoncia de la UCM.

** MD, DDS, PhD Catedrático de la UCM.

Cok S, Cok CC, Bascones-Martínez A. Malignización del liquen plano oral (LPO). *Av. Odontoestomatol* 2015; 31 (5): 323-329.

INTRODUCCIÓN

El Liquen Plano Oral (LPO) es una enfermedad mucocutánea, crónica e inflamatoria que suele afectar las mucosas orales (1, 2). La epidemiología del

LPO es difícil de establecer debido a la gran variabilidad metodológica. Sin embargo, Carrozzo y cols. obtuvieron, en un metaanálisis, una incidencia de 1,27% en la población en general, siendo 0,96% en hombres y 1,57% en mujeres (3).

Clínicamente, puede manifestarse en seis diferentes patrones: papular, reticular, en placa, atrófico, erosiva y bulloso; mostrando cada uno de ellos, características específicas y presentándose de forma aislada o asociada (4). Otros autores, como Bagán y cols., clasifican este desorden como LPO blanco en presencia de lesiones reticulares o en placa y LPO rojo en presencia de lesiones atróficas o erosivas, independientemente de la presencia de lesiones reticulares en la periferia o en otras localizaciones. Las formas reticulares se caracterizan por la presencia de estrías blanquecinas denominadas estrías de Wickham, las cuales se encuentran en la mayoría de casos en la mucosa bucal. Cuando el epitelio es fino, el cuadro clínico se presenta con mucosa de color rojo intenso, debido a la presencia de vasos sanguíneos. En algunas áreas, este epitelio fino puede fragmentarse y dar como resultado la forma erosiva de esta patología. Histológicamente, la característica más común es la presencia de infiltrado de linfocitos T y macrófagos, los cuales en conjunto forman una banda subepitelial y la degeneración hidrópica de la capa basal (5). Su tratamiento suele ser sintomático debido a su naturaleza idiopática, mostrando por este motivo resultados poco predecibles. El uso de corticoides suele ser la terapia estándar, sin embargo, otras opciones también han sido aceptadas; tales como la fototerapia, con vitaminas, oxígeno hiperbárico e, incluso, Aloe Vera (6-9).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al LPO como un "desorden potencialmente maligno" con un riesgo de malignización inespecífico. Esta probabilidad ha sido motivo de debate y publicación de diversos estudios (10). Diversos autores clasifican al LPO como una condición premaligna, sugiriendo que las lesiones erosivas persistentes o que no cicatrizan tienen una capacidad potencial de transformarse en carcinoma de células escamosas (11-13). Por este motivo, el objetivo de este artículo es revisar y describir la evidencia disponible acerca de la malignización del LPO en pacientes diagnosticados histológicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática está basada en artículos de Revistas Internacionales publicados antes de Noviembre del año 2014. La base de datos utilizada fue

PubMed y para reforzarla, se hizo también una búsqueda manual.

Las palabras clave introducidas fueron: *Oral Lichen Planus, malignant, premalignant*.

De todos los resultados encontrados se incluyeron artículos en inglés, alemán y español relacionados con la malignización del liquen plano. No se limitó la búsqueda de artículos por año de publicación debido a la poca información que existe acerca de la malignización del LPO.

El resultado de la búsqueda consistió en 3.221 títulos, los cuales fueron inicialmente revisados debido a su posible inclusión; dando un resultado de 357 publicaciones. Posteriormente, se revisaron los resúmenes de los mismos y se seleccionaron 68, los cuales se encontraban relacionados al tema y además podían ser descargados a texto completo. De estos, 19 cumplían todos los criterios de inclusión (Fig. 1),

Los artículos debían reunir los siguientes criterios de inclusión:

1. Estudios observacionales en pacientes con diagnóstico histológico de LPO.
2. Pacientes sin diagnóstico inicial de displasia.
3. Podrían incluir diversas situaciones clínicas, tales como presencia de alguna otra enfermedad de tipo no cancerosa.
4. Acceso a texto completo.
5. La fecha de publicación podía ser hasta Noviembre del año 2014.

RESULTADOS

La controversia acerca del posible carácter maligno del LPO viene siendo discutida desde hace varias décadas (12-14). Voute y cols. realizaron un estudio longitudinal de 21 años en un hospital en Ámsterdam con el objetivo de reportar el posible carácter premaligno del LPO. Este estudio se dividió en dos partes: la primera en un seguimiento de 113 pacientes con diagnóstico histopatológico de LPO y la segunda en la búsqueda del LPO en 727 pacientes diagnosticados con cáncer. Los resultados demostraron que 3 pacientes con diagnóstico de LPO, desarrollaron Carcinoma de células escamosas en

Fig. 1. Esquema de la búsqueda de títulos y resúmenes.

un periodo de 7 años. Y además en el grupo de 727 pacientes con cáncer oral, 2 casos adicionales de LPO fueron observados. Concluyendo de esta manera, que existe muy poca evidencia para afirmar que el LPO es una condición premaligna (14).

Por otro lado, Moncarz y cols., con una muestra de 8 casos, presentaron los cambios epiteliales a carcinoma de células escamosas que aparecen en pa-

cientes con LPO. Vieron además, que las localizaciones más frecuentes fueron las mejillas, encías y lengua y que hay una predisposición por el género femenino. Por este motivo, este estudio concluyó que los clínicos deberían monitorear a los pacientes con LPO en intervalos de 3 a 6 meses y brindar tratamiento inmediato (15).

Más adelante, Shi y cols., utilizando una muestra de 633 pacientes diagnosticados histológicamente con LPO, fueron evaluados por un periodo de 1 a 17 años. Los resultados en este estudio con pacientes de origen asiático, demostraron que 8 casos se malignizaron con una incidencia de 1,3% y con 3 veces mayor riesgo para los hombres que para las mujeres. La edad promedio de los pacientes que desarrollaron cáncer fue de 50,9 años y las localizaciones más afectadas fueron las mejillas, el labio inferior y el borde ventral de la lengua (16).

Un resultado similar fue descrito por Markopoulos y cols. en un estudio con un seguimiento de 326 pacientes, por un periodo entre 6 meses y 10 años. Los autores describieron una transformación maligna del LPO en 4 pacientes (1,3%) en una media de 6,5 años después de la aparición del LPO. Antes del LPO, 3 de estos pacientes manifestaron la forma erosiva del LPO, mientras que los otros, una combinación de la forma papilar/atrófica. Algunos factores de confusión fueron controlados, tales como historia familiar, irritación local, consumo de alcohol, alteraciones nutricionales o enfermedades sistémicas. Dejando de esta manera, una mínima posibilidad de malignización de la enfermedad (17).

El mismo año, Silverman y cols. realizaron un seguimiento de 95 pacientes con LPO, quienes fueron controlados por un periodo que varió entre 1 y 20 años, con una media de 6,1 años. La edad promedio del comienzo del LPO fue 59 años y hubo una predominancia 2,3 mayor para el género masculino. De las 222 localizaciones afectadas, la mucosa oral fue la más frecuente (79%). Dentro de esta muestra, sólo 3 pacientes (3,2%) desarrollaron carcinoma de células escamosas durante el periodo de observación (18).

Por otro lado, Zhang y cols., con el propósito de investigar si el LPO es una lesión premaligna, utilizaron el análisis de microsatélite para evaluar si en una

muestra de 33 pacientes existía pérdida de alelos en el locus 9 localizado en los cromosomas 3p, 9p y 17p. Esta pérdida en estos tres brazos, frecuentemente está asociada a tumores orales y por lo tanto, la presencia de estas alteraciones nos sugieren que pueden tener un papel importante en la progresión del tumor. Los resultados fueron comparados con aquellos obtenidos en pacientes con displasias orales, carcinomas de células escamosas y lesiones reactivas. Esta alteración fue encontrada en 6% de casos con LPO, 14% de lesiones reactivas, 81% en displasias severas y 91% en carcinomas de células escamosas. En cuanto a los resultados, los autores afirmaron que a pesar que estos hallazgos no demuestran que el LPO tiene un riesgo de malignización, estos deberían ser corroborados con el uso de otros marcadores genéticos (19).

Hietanen y cols., en un estudio retrospectivo de 10 años, evaluaron una muestra de 16 pacientes. A pesar de ser una muestra muy pequeña, los resultados mostraron hallazgos importantes. Siete de los 8 casos desarrollaron úlceras orales como manifestación de una alteración maligna y 5 de ellos murieron de carcinoma en un periodo aproximado de 13 meses. Además, estos 8 pacientes fueron comparados clínicamente e histológicamente con otros 8 sujetos que no presentaron malignización. Los resultados demostraron que no existían hallazgos histológicos que indiquen el desarrollo del carcinoma. Sin embargo, el tipo de LPO unilateral atrófico/erosivo fue el que frecuentemente indicó malignización de la lesión, en comparación con el grupo de los controles, en donde predominó el LPO reticular bilateral (20).

Rajenthiran y cols., además de investigar la posible malignización de LPO, también estudiaron los posibles factores asociados al desarrollo de la lesión en carcinoma, mediante un estudio retrospectivo de 16 años. Se incluyeron 832 pacientes con diagnóstico histológico de LPO y se encontró que 7 (0,8%) desarrollaron carcinoma de células escamosas. Además se observó que la mayoría de pacientes eran mujeres, relativamente jóvenes y con consumo leve de tabaco y alcohol. Debido a estos resultados, se concluyó que el riesgo de malignización del LPO existe pero que no es alto y por este motivo, un seguimiento de por lo menos 6 años es recomendado en este tipo de pacientes (21).

Yaacob y cols. realizaron un estudio en Malasia, en el cual determinaron datos sociodemográficos en pacientes diagnosticados con LPO y la malignización de estas lesiones. Un total de 77 pacientes fueron incluidos, siendo las mujeres las más afectadas en una proporción 2:1, y sólo se obtuvo un caso de malignización durante 6 años de seguimiento (22).

Van der Meij y cols., en un estudio prospectivo de un tiempo medio de 31,9 meses, incluyeron 173 pacientes con diagnósticos histológico de LPO. Los resultados fueron diferentes a los estudios anteriores, ya que no se reportó ningún caso de malignización (23).

Redstrom y cols., en un estudio retrospectivo en Suecia, incluyeron 1.028 pacientes con diagnóstico de LPO. La incidencia de carcinoma de células escamosas en este grupo de pacientes no fue significativa. Por lo tanto, los resultados de este estudio apoyaron el concepto de un riesgo bajo pero mayor de la malignización de las lesiones en pacientes con LPO (24).

Laeijendecker y cols., además de la malignización de las lesiones, investigaron si el LPO tiene un potencial maligno intrínseco o si existen también factores de riesgo contribuyentes. Así, en un estudio retrospectivo con una muestra de 200 sujetos de raza caucásica, se recogieron datos sociodemográficos, clínicos e histopatológicos. En cuanto a este último, fue repetido en caso de sospecha de malignización. Los resultados demostraron un porcentaje bajo (1,5%) de malignización de LPO después de un periodo de 3-6 años. Además, algunos factores de riesgo fueron identificados en 2 de los 3 pacientes (tabaco y tratamiento sistémico inmunosupresor por 2 años). Sin embargo, la cantidad exacta de incidencia no pudo ser determinada debido al tamaño muestral y los factores de riesgo externos que presentaban los pacientes (25).

Sin embargo, no todos los estudios describieron una baja incidencia de malignización del LPO. En el 2011, Bombeccari y cols. realizaron un estudio prospectivo con 7 años de seguimiento. Los autores incluyeron 327 pacientes, de los cuales 229 eran mujeres y 98 hombres. Durante una media de 81,7 meses, 8 (0,36%) de 327 pacientes desarrollaron carcinoma

de células escamosas en lesiones previas de LPO, arrojando una incidencia global de 17,7. Esta incidencia fue significativamente mayor en mujeres que en hombres y el rango de pacientes sin enfermedad después de 69,8 meses fue 97,3%. Por lo tanto, los autores concluyen que el LPO se encuentra asociado a un riesgo significativo de carcinoma de células escamosas y por lo tanto un seguimiento de estos pacientes es necesario (26).

En el mismo año, Shen y cols. estudiaron la incidencia de carcinoma de células escamosas en pacientes con diagnóstico previo de LPO y evaluaron los factores de riesgo que podrían contribuir a la malignización de la lesión. Mediante un estudio retrospectivo con un rango de 6 meses a 21,5 años, se observaron 5 (0,96%) casos de desarrollo de carcinoma oral de células escamosas. Todas fueron mujeres sin historia de tabaco o consumo de alcohol. De acuerdo a estos resultados, se concluyó que la incidencia es mínima y que, aunque aparente la malignización de LPO, existe también la posibilidad que estos pacientes representen nuevos casos de cáncer (27).

En otro estudio retrospectivo con un seguimiento de 10 años; Kaplan y cols. incluyeron 171 pacientes con un rango de edad entre 28 y 99 años. La prevalencia encontrada fue mayor que en estudios previos (5,8%). Además, los resultados indicaron que todas las formas clínicas del LPO deberían ser igual de monitorizadas, ya que, estas manifestaciones pueden variar con el tiempo y por ende, la malignización puede ocurrir en cualquiera de las formas. Siendo este último dato muy importante, ya que previamente se consideraba que sólo algunas formas de LPO estaban asociadas con la malignización de las lesiones (28).

Bardellini y cols; basándose en estudios previos en donde se establece que existe una asociación entre el riesgo de malignización del LPO a carcinoma de células escamosas, investigan los hallazgos histopatológicos de LPO y la prevalencia de transformación maligna en este aspecto. Este estudio retrospectivo fue realizado en 204 pacientes con diagnóstico histológico de LPO y que recibieron un seguimiento de 6 meses a 12 años. Los resultados demostraron que clínicamente, la forma reticular del LPO fue la más predominante y que la mayoría de pacientes presen-

taban diferentes localizaciones afectadas. Además, el porcentaje de malignización fue muy bajo (0,98%). Sin embargo, los autores recomiendan un seguimiento a estos pacientes, incluso existiendo una baja posibilidad de malignización (29).

Mares y cols. investigaron la transformación maligna del LPO en un estudio que incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de LPO y pacientes con lesiones liquenoides. Los resultados fueron evaluados a 10 años y no se encontraron lesiones con transformación maligna en el grupo de LPO. Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados por estudios prospectivos (30).

Finalmente, en un estudio reciente, Teja y cols. evaluaron los cambios malignos en un grupo test y otro control, mediante parámetros cuantitativos. Estas medidas fueron registradas usando citomorfometría e incluyeron: el diámetro citoplasmático, el perímetro citoplasmático, el área citoplasmática, el diámetro nuclear y el radio citoplasmático/nuclear en células exfoliadas de lesiones de varios subtipos de LPO. Los resultados mostraron ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos, excepto al comparar controles con los tipos atrófico/erosivo de LPO. Concluyendo que, estos subtipos presentan mayor riesgo de malignización y que además, la citología y citomorfometría puede ser utilizada como una herramienta para determinar los cambios malignos (31).

CONCLUSIONES

Actualmente, existe una tendencia por aceptar que el LPO representa a una lesión de carácter maligno y su incidencia corresponde alrededor de 1%. Algunos estudios afirman que todos los subtipos de LPO tienen el mismo potencial de malignización, sin embargo, investigaciones recientes usando citomorfometría han demostrado que existe un riesgo significativo en entre los tipos atrófico/erosivo.

Debido a los hallazgos reportados, es recomendable que todos los pacientes con lesiones de LPO sean controlados durante intervalos de 6 a 12 meses, incluso aquellos que no presentan factores de riesgo convencionales para el desarrollo de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89-106.
2. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):100-8.
3. Carrozzo M. How common is oral lichen planus? *Evid Based Dent*, 2008;9(4):112-3.
4. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25(1):31-42.
5. Bagán-Sebastián JV, M-MM, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50:116-8.
6. Pavlic V, Vujic-Aleksic V. Phototherapy approaches in treatment of oral lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30(1):15-24.
7. Patil BA et al. Aloe vera as cure for lichen planus. *N Y State Dent J* 2013;79(5):65-8.
8. Ye X et al. HBO: A possible supplementary therapy for oral potentially malignant disorders. *Med Hypotheses* 2014.
9. Zegarelli DJ. Treatment of oral lichen planus with topical vitamin A acid. *J Oral Med* 1984;39(3): 186-91.
10. Warnakulasuriya S, NWJ, van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2007;36(10):575-80.
11. McAnerney D et al. Re: Why should I follow up my patients with oral lichen planus and lichenoid reactions? Greaney L, Kerauala C, Cascarini L, Godden D, Coombes D. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:291-3.
12. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978;7 (1):1-7.
13. Sreenivasan V. The malignant potential of oral lichen planus-confusion galore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115(3):415.
14. Voute AB et al. Possible premalignant character of oral lichen planus. The Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med* 1992;21(7):326-9.
15. Moncarz V, Ulmanky M, Lustmann J. Lichen planus: exploring its malignant potential. *J Am Dent Assoc* 1993;124(3):102-8.
16. Shi HB. The clinical analysis of malignant change in oral lichen planus. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 1996;5(1):4-6.
17. Markopoulos AK et al. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 1997;33(4):263-9.
18. Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997;10(6): 259-63.
19. Zhang L et al. Molecular analysis of oral lichen planus. A premalignant lesion? *Am J Pathol* 1997; 151(2):323-7.
20. Hietanen J et al. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999;35(3):278-82.
21. Rajentheran R et al. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(5): 520-3.
22. Yaacob HB, Tan PL, Ngeow WC. Malignancy in oral lichen planus: a review of a group from the Malaysian population. *J Oral Sci* 2002;44(2):65-71.
23. van der Meij EH, Schepman KP, 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):164-71.
24. Rodstrom PO et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. Oral Oncol 2004;40(2):131-8.
25. Laeijendecker R et al. Premalignant nature of oral lichen planus. Acta Derm Venereol 2005;85(6):516-20.
26. Bombeccari GP et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011;112(3):328-34.
27. Shen ZY et al. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; 112(5):592-6.
28. Kaplan I et al. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. Head Neck Pathol 2012;6(2):178-83.
29. Bardellini E et al. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. Acta Odontol Scand 2013;71(3-4):834-40.
30. Mares S et al. Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2013;114(5): 293-8.
31. Teja CS et al. Cytomorphometric analysis of exfoliated cells in oral lichen planus. Cytojournal 2014;11:3.

CORRESPONDENCIA

Susy Cok Meza
Dto. de Periodoncia
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid
Av. Séneca, 2
28040 Madrid
Correo electrónico: cok.susy@gmail.com