

Desórdenes orales potencialmente malignos: factores de riesgo y expresión de p16 INK4a

María Paula Saade-Rodríguez¹ , Yulia Daniela Guio-Gómez¹ 

¹ Médico general. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Genes P16ink4a;
Leucoplasia Bucal;
Neoplasias de la Boca;
Virus del Papiloma Humano

Recibido: enero 16 de 2023

Aceptado: julio 25 de 2023

Correspondencia:

María Paula Saade-Rodríguez;
mariapsaader@gmail.com

Cómo citar: Saade-Rodríguez MP, Guio-Gómez YD. Desórdenes orales potencialmente malignos: factores de riesgo y expresión de p16 INK4a. *Iatreia* [Internet]. 2024 Abr-Jun;37(2):188-199. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.243>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

La incidencia de los desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM) de cavidad oral ha aumentado en los últimos años, por lo que la identificación de los factores de riesgo modificables y no modificables, y de la infección por genotipos del virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo, se han vuelto objeto de múltiples investigaciones para determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de progresión a carcinoma escamocelular de cavidad oral (CECO).

El objetivo de esta revisión fue identificar los principales factores de riesgo descritos para los DOPM y qué investigaciones se han realizado para evaluar la función de la tinción inmunohistoquímica de p16 INK4a en la progresión de estas lesiones.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura de artículos publicados en los últimos 50 años en las bases de datos PUBMED, MEDLINE y SCOPUS. Dentro de lo observado, se encontró que la incidencia de los desórdenes varía mucho según el sexo y la edad; los principales hábitos de riesgo son el consumo crónico de alcohol y el tabaquismo. Por último, no se encontró evidencia suficiente que correlacione la infección por genotipos de VPH de alto riesgo y la tinción inmunohistoquímica de p16 INK4a para establecer cuáles lesiones de bajo grado van a malignizarse.

Potentially Malignant Oral Disorders: Risk Factors and p16 INK4a Expression

María Paula Saade-Rodríguez¹ , Yulia Daniela Guio-Gómez¹ 

¹ General Practitioner. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Oral Neoplasms,
Oral Leukoplakia,
Human Papillomavirus,
P16ink4a Genes

Received: January 16, 2023

Accepted: July 25, 2023

Correspondence:

María Paula Saade-Rodríguez;
mariapsaader@gmail.com

How to cite: Saade-Rodríguez MP, Guio-Gómez YD. Potentially Malignant Oral Disorders: Risk Factors and p16 INK4a Expression. *Iatreia* [Internet]. 2024 Abr-Jun;37(2):188-199. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.243>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

The incidence of potentially malignant oral disorders (PMODs) of the oral cavity has risen in recent years, necessitating the identification of both modifiable and non-modifiable risk factors, as well as infection by high-risk human papillomavirus (HPV) genotypes. These have become the subject of numerous studies aimed at determining which patients are at increased risk of progressing to oral squamous cell carcinoma (OSCC).

The aim of this review was to identify the major risk factors described for PMODs and to evaluate the research conducted on the role of p16 INK4a immunohistochemical staining in the progression of these lesions.

A narrative review of the literature published in the last 50 years was conducted using the PUBMED, MEDLINE, and SCOPUS databases. Findings indicate that the incidence of disorders varies significantly by sex and age; the primary risk habits include chronic alcohol consumption and smoking. Finally, insufficient evidence was found to correlate high-risk HPV genotype infection and p16 INK4a immunohistochemical staining in determining which low-grade lesions will become malignant.

INTRODUCCIÓN

A pesar de las dificultades existentes para determinar la prevalencia de DOPM (1), se estima que globalmente es entre 2 - 5% (1-3). Esto se debe principalmente a la falta de uniformidad en la recolección y análisis de datos (1). Así como la naturaleza de la población investigada y la metodología del estudio (4).

En la actualidad no es posible predecir con exactitud los pacientes que pueden o no desarrollar un CECCO, sin embargo, Foy J.P *et al.* mencionan un riesgo de transformación maligna a CECCO entre el 0,13% al 24% durante periodos de hasta 30 años (5). Si bien es cierto que la displasia de alto grado y el carcinoma *in situ* son predictores negativos frente al desarrollo de CECCO, no sucede lo mismo con las displasias de bajo grado. Lo anterior se debe a que solo un pequeño porcentaje de estas se malignizarán y hasta el momento no es posible, mediante características histológicas, diferenciar cuáles lesiones de bajo grado pueden malignizarse de aquellas que no lo harán (6-7).

Es por esto que la investigación de posibles marcadores puede contribuir a que se determine a tiempo la probabilidad de progresión de las displasias de bajo grado y, de esta manera, realizar una intervención temprana para prevenir su progresión a CECCO (8). Sin embargo, para esto es necesario incorporar estudios que cuenten con encuestas epidemiológicas e información clínica, que incluyan datos de exposición a los diferentes factores de riesgo. Solo así se lograrán identificar todas las posibles variables y los biomarcadores que influyen en la progresión de la enfermedad (9-10). En la actualidad, se utiliza una estrategia para el diagnóstico temprano y pronóstico mejorado del CECCO, que es el *screening* preventivo. Esta estrategia tiene como objetivo detectar DOPM con el fin de prevenir su transformación mediante la modificación de factores de riesgo, o diagnosticar la enfermedad en sus etapas iniciales, ya que un tratamiento oportuno mejora el pronóstico.(5,11).

El objetivo de esta revisión es identificar cuáles han sido los factores de riesgo y los determinantes descritos en la literatura mundial para el desarrollo de DOPM, cuáles son los grupos epidemiológicos con más incidencia de la enfermedad, la utilidad de las estrategias de *screening* como la tinción inmunohistoquímica de P16 INK4a y el reconocimiento de la progresión de los desórdenes a CECCO.

METODOLOGÍA

Realizamos una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica exhaustiva de artículos publicados en los últimos 50 años. La búsqueda se llevó a cabo a partir de las bases de datos PUBMED, MEDLINE y SCOPUS, se incorporaron los términos MeSH (Medical Subject Headings) o DeCS: *Potentially malignant lesions, Oral cavity, p16 immunohistochemistry, Human papillomavirus*, juntamente con el operador booleano «AND» en idiomas español e inglés.

RESULTADOS

DOPM: definición y epidemiología

Una lesión en cavidad oral puede estar presente en aproximadamente 5 a 15% de la población (12), la gran mayoría son benignas (13). El 36% de estas lesiones son consideradas DOPM o cancerosas (14). Anteriormente se denominaban estos desórdenes con el término de lesiones potencialmente malignas de la mucosa oral, las cuales se definían como la transformación morfológica del epitelio con una probabilidad más alta de transformación a cáncer en comparación con uno de morfología normal (4). Sin embargo, en el 2020 se realizó el último consenso de desórdenes orales

potencialmente malignos, en el cual se definió un DOPM como “cualquier anomalía de la mucosa oral que se encuentra asociada a un riesgo estadísticamente mayor de desarrollar cáncer oral” (15).

Estas lesiones tienen un riesgo de malignización 5 a 100 veces mayor (11) frente a otras, Napier *et al.* indican que los DOPM tienen una tendencia creciente a malignizarse en los primeros 5 años, después de esto la tasa disminuye, pero el riesgo no desaparece por completo (1). Asimismo, preceden la aparición de tumores como el CECO (16), el cual es el resultado de un proceso de varios pasos en los cuales las células normales acumulan múltiples alteraciones genéticas que conllevan a su transformación en células cancerígenas (17).

Mundialmente, las cifras de incidencia de cáncer de cavidad oral han aumentado en las últimas décadas, con alrededor de 377.713 casos nuevos, una incidencia de 0,46% y una mortalidad de 0,22 para ambos sexos para el 2020 según los registros del Globocan (el registro global de cáncer, por sus siglas en inglés: *Global Cancer Observatory*) (18).

La educación de la población es uno de los factores que podría permitir la disminución de la incidencia del CECO. Es por esto que la Organización Mundial de Salud (OMS) ha establecido un sistema de vigilancia mundial con el objetivo de evaluar los factores de riesgo relacionados con su desarrollo y de este modo generar estrategias de promoción y prevención (19).

Clasificación de DOPM

En el año 2017, la OMS (20) consideró 12 condiciones como lesiones orales potencialmente malignas, las cuales se modificaron en el último consenso clasificándolas como DOPM y lesiones con evidencia epidemiológica insuficiente respecto a su potencial de malignización (Tabla 1). La clasificación de estas lesiones se realiza mediante una biopsia con el fin de determinar su estado histopatológico. Los diferentes estados macroscópicos que se pueden observar van desde hiperqueratosis epitelial, hiperplasia, hasta displasia de alto grado/carcinoma *in situ* (21).

Tabla 1. DOPM, OMS, 2020

| |
|--|
| Desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM) |
| Leucoplasia Leucoplasia verrugosa proliferativa Eritroplasia Fibrosis oral submucosa (FOS) Liquen plano oral Queratosis actínica/Queilitis actínica Lesiones palatinas asociadas con <i>reverse smoking</i> Lupus eritematoso oral Disqueratosis congénita |
| Condiciones agregadas en clasificación del 2020 |
| Lesiones orales liquenoides Enfermedad oral de injerto contra huésped |
| Desórdenes con evidencia epidemiológica insuficiente o limitada respecto a su potencial de malignidad |
| Epidermólisis bullosa oral Candidiasis hiperplásica crónica Hiperplasia verrugosa oral/ hiperplasia exofítica verrugosa |

Fuente: elaborada con base en información extraída de (15)

Dentro de los DOPM más frecuentes se encuentran: leucoplasia oral (LKO), considerada la lesión precancerosa más común entre los trastornos orales potencialmente malignos, con una prevalencia global de 2% (22) y una tasa de transformación maligna global estimada para la población total de 3,54% con un rango entre 0,7% a 34% (23 - 24); la eritroplasia, una de las lesiones más frecuentes en adultos mayores y ancianos, con una prevalencia de 0,02% a 0,83%; el liquen plano oral con una tasa de transformación maligna anual de aproximadamente 1%, y la fibrosis submucosa oral con una tasa de transformación maligna de 0,5% (22).

Como se mencionó anteriormente, la leucoplasia oral se ha descrito como una de las lesiones que con mayor frecuencia puede convertirse en cáncer escamocelular de cavidad oral. La leucoplasia oral puede ser, según su manifestación clínica, homogénea y no homogénea. Esta última se relaciona con un mayor riesgo de malignización (24). Sin embargo, también se ha descrito que la progresión a CECO es más común en las lesiones erosivas o ulcerativas (eritroplasia) que en las atróficas (leucoplasias) (25).

La leucoplasia verrugosa proliferativa es una forma agresiva de leucoplasia con altas tasas de resistencia al tratamiento y altas tasas de malignización (0,1% a 17,5%) (26), que parece ser más prevalente en mujeres mayores, sin importar los antecedentes de tabaquismo (22). En 2018, J. Upadhyaya *et al.* realizaron un análisis retrospectivo de la progresión a malignidad de estas lesiones y su relación con el VPH, en el cual encontraron que la tasa de transformación maligna fue de 45% para los 20 pacientes a los que se les hizo seguimiento. Sin embargo, el 100% fueron negativos para la detección de ADN-VPH 16/18 mediante RT-PCR (27). En este estudio tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre la progresión a malignidad de los DOPM y p16 INK4a.

Factores de riesgo

Los DOPM están asociados con diversas conductas de riesgo tales como: el consumo de tabaco, alcohol y el consumo de nuez de betel. Asimismo, se ha sugerido como factor de riesgo la infección por virus del papiloma humano (11,28).

El virus del papiloma humano (VPH) es un tipo de virus de ADN circular pequeño que infecta las células epiteliales de la piel o mucosa. La infección oral por VPH a menudo ocurre sin signos ni síntomas iniciales (29), mientras que algunas personas pueden desarrollar papilomas benignos y DOPM que pueden llegar a producir cáncer (30). La prevalencia del VPH ha aumentado en la última década, lo que aumenta la progresión de DOPM a CECO (29).

Debido a lo anterior, en las últimas décadas las investigaciones se han enfocado en el rol que cumple el VPH en la aparición de DOPM y su malignización (31). En 2017 Zendeli-Bedjeti *et al.* realizaron un estudio de casos y controles que comparaba a un grupo de 40 pacientes diagnosticados con DOPM con el grupo control, compuesto por 40 pacientes elegidos aleatoriamente, quienes no presentaban cambios visibles en la mucosa oral. En este artículo se concluyó que los tipos de VPH de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18) están asociados con trastornos premalignos orales (31).

Por otro lado, en 2016 Pierangeli A. *et al.*, mediante un estudio de casos y controles, identificaron la presencia de VPH en cavidad oral. El 53,2% de los casos eran VPH positivos en comparación con los controles cuyo resultado fue de 34,5%. El genotipo prevalente fue VPH 16 para ambos grupos. Se encontró una mayor tasa de infección por VPH en pacientes diagnosticados con liquen plano (75%), seguido de papilomatosis (58,3%), otros tipos de lesiones en cavidad oral (41,2%) y por último en leucoplasia (33,3%). En este se determinó que la presencia de VPH en las lesiones de cavidad oral era estadísticamente significativa ($p = 0,042$), por lo que hay un mayor porcentaje de genotipos de alto riesgo ($p = 0,027$) (29).

Además, una investigación realizada por hibridación *in situ* reporta que existe una relación entre el VPH, la leucoplasia oral y la progresión de trastornos precancerosos orales (32). Otro artículo investiga el ADN del VPH 6/11, 16 y 18 en 72 muestras de leucoplasia oral, en el 22% de estos casos de leucoplasia oral son VPH positivo (33). En DOPM, tales como el liquen plano oral, se puede identificar el VPH con mayor frecuencia que en un tejido histológicamente sano.

Incidencia según sexo

El sexo es uno de los factores de riesgo descritos que puede potenciar la aparición de los DOPM. Se ha descrito que estas lesiones son dos veces más comunes en los hombres que las mujeres (34). Además, cuando se hace la distinción según el tipo de lesión, las LKO son más frecuentes en el sexo femenino, pero esta información puede variar según el país en el que se realice el estudio (1). Por ejemplo, en algunos países como Suecia la distribución es similar entre ambos sexos (35), en contraposición con Hungría donde la razón hombre-mujeres es de 3:1, aunque hay mayor tendencia a la transformación maligna de los desórdenes en el sexo femenino (36). En California, la razón fue similar para ambos sexos y también se observó una mayor tendencia a la malignización en el sexo femenino (37).

Consumo de alcohol y tabaco

Existen otros factores de riesgo descritos como el consumo de tabaco (el riesgo es proporcional a la cantidad de tabaco y el tiempo en que se fumó) y bebidas alcohólicas (34). En la literatura se describe que la LKO y la eritroplasia oral son las más asociadas con los dos factores previamente descritos y que la LKO es seis veces más común en fumadores que en no fumadores (22).

Edad

Adicionalmente, la aparición de estas lesiones y su progresión a cáncer es más frecuente en personas que tienen más de 55 años. Sin embargo, la edad ha variado con los años debido a los cambios en las prácticas sexuales y la relación que esto ha generado con la infección por el VPH (34).

Características de la lesión

Otros factores de riesgo importantes que pueden asociarse a la transformación maligna de la leucoplasia son, por ejemplo: la duración prolongada de la leucoplasia, leucoplasia idiopática (en no fumadores), tamaño mayor a 200 mm², infección por *Candida albicans*, tipo no homogéneo y displasia epitelial. Los dos últimos son los indicadores con mayor potencial de malignización (22).

Bases genéticas DOPM

Pese a que no existen aún marcadores moleculares definitivos para predecir la progresión de una mucosa histológicamente normal o de un DOPM a cáncer, ciertas alteraciones genéticas, como lo son la aneuploidía y el número de copias aberrantes en el ADN (CNA), se pueden utilizar como marcadores de daño al ADN y de exposición genotóxica, que promueven la inestabilidad cromosómica y pueden fomentar la progresión tumoral (38).

Por su parte, las ganancias de copias en el cromosoma 8q pueden evidenciarse como un evento temprano en displasias de bajo grado (39). Este cambio puede observarse también en tumores invasivos (40). Sin embargo, Garnis *et al.* hacen énfasis en que las alteraciones que se observan en displasias de alto grado/carcinoma *in situ* son diferentes a las que se observan con mayor frecuencia

en las displasias de bajo grado (cambios en el número de copias de ADN en los cromosomas 1p, 2q, 3q, 5q, 7q y 8p para HGD/CIS y de 5p, 9q, 11q y 19p para LGD), por lo que se ha dado a entender que el inicio de la enfermedad y su progreso cuentan con una vía genética diferente a la que lleva un carcinoma invasivo (40).

A su vez, H. M. Ögmundsdóttir demostró la sobreexpresión de TP53 en DOPM como el liquen plano y en LKO, un hallazgo congruente con la mutación del mismo gen presente en CECO. A su vez, en este estudio se encontró que en la LKO oral la mutación se encuentra en menor grado (3/22) frente al liquen plano (9/31) y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes no demostró la progresión a malignidad en otro sitio salvo en un paciente con liquen plano y la mutación de TP53 (41). Este estudio demostró que puede existir la mutación con un DOPM y no progresar a malignidad por varios años (11 - 22 años de seguimiento).

Relación de DOPM con p16 INK4a

El gen de p16 INK4a, también conocido como CDKN2A, es un inhibidor cinasa dependiente de ciclinas que se encuentra relacionado con la regulación del ciclo celular y corresponde a un área de pérdida genética que se ve comúnmente en tumores sólidos (8,42). La inactivación de este gen causa la expresión alterada de su proteína, lo que, en teoría, lo hace un biomarcador útil para displasias de cavidad oral y el carcinoma de cavidad oral (43).

Es conocido que la detección inmunohistoquímica de p16 INK4a se utiliza como biomarcador de displasia escamosa en cáncer de cérvix, en el que la proteína se encuentra frecuentemente sobreexpresada como resultado de una infección por algún genotipo de alto riesgo de VPH. Aunque hay artículos que demuestran que no hay sobreexpresión de p16 INK4a ni en DOPM ni en lesiones malignas de cavidad oral (43).

En el trabajo de Bradley KT *et al.* se demostró que la expresión de p16 INK4a es dependiente de la gravedad de la displasia ($p < 0,01$) con una tendencia a la disminución de la expresión de p16 INK4a a, medida que incrementa el grado de displasia ($p = 0,006$). Sin embargo, el 51% de los pacientes fueron negativos para la tinción inmunohistoquímica de p16 INK4a, lo que incluye a la mayoría de los casos de displasia moderada/grave. Cabe resaltar que en este estudio no se evaluó la presencia de VPH en las lesiones, por lo que se determinó que la expresión de p16 INK4a no es un marcador útil para diferenciar una mucosa displásica de una normal (43).

Posteriormente, en 2019, J. Sundberg, *et al.* correlacionaron la sobreexpresión del gen p16 INK4a con la infección por VPH en una serie de pacientes con leucoplasia oral y carcinoma escamocelular oral. Dentro de los 74 pacientes con leucoplasia, el 18% presentó sobreexpresión de p16 INK4a (13 pacientes), sin embargo, en ninguno de estos se detectó alguno de los 13 serotipos de ADN de VPH mediante la técnica de RT-PCR (44). Por otro lado, la diferencia entre las lesiones con displasia (4/14)

y sin displasia (9/60), que fueron positivas para p16 INK4a, no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,25$) y ninguno de ellos progresó a CECO. En este estudio no hubo relación entre p16 INK4a positivo (+) y el sexo de los pacientes o el antecedente de tabaquismo. Se concluyó que el análisis de p16 INK4a no es útil para predecir la transformación maligna de la leucoplasia oral, pues la infección por VPH no guarda relación con la patogénesis de la lesión (44).

Wenyan Wu *et al.* en 2019 realizaron un estudio de 76 pacientes en el que evaluaron la transformación maligna de leucoplasias orales. En la investigación se clasificó el estado de infección mediante la técnica de "reverse dot blot" para VPH, PCR (reacción en cadena de la polimerasa) VPH-ADN y la detección de p16 INK4a mediante inmunohistoquímica (45). En el 53,94% (41/76) de las lesiones se encontró malignización desde la primera hasta la última evaluación (con una media de menos de 2 años desde realizado el diagnóstico), en este grupo la sobreexpresión inicial de p16 INK4a fue

de un 51% (21 pacientes), y únicamente se detectó la infección por VPH en estadios tempranos de la lesión y no cuando se malignizaba, por lo que no se puede atribuir una causa de carcinogénesis.

DISCUSIÓN

Múltiples investigaciones realizadas en India, Suecia, Hungría, Alemania y España coinciden en que los sitios más frecuentes de localización de DOPM son mucosa bucal (revestimiento interno del labio y los carrillos), comisuras, lengua y paladar (1,24,29,46). La incidencia por género de esta enfermedad varía según el país o la población (1,11). Estas variaciones geográficas podrían deberse a diferencias en las conductas sexuales de los individuos, la sensibilidad que tengan las pruebas de detección y la existencia de áreas endémicas del virus de VPH (47). La edad ha sido considerada un factor de riesgo para la malignización de los DOPM. En el trabajo de Amagasa *et al.* se reporta una mayor prevalencia de leucoplasia en pacientes en el rango de edad entre los 50 - 60 años (4), mientras que Napier *et al.* establecen que en todos los grupos de edad se encontraron leucoplasias, incluso en pacientes en rangos de 15 - 24 años, sin embargo, la prevalencia es mayor en pacientes de edades más avanzadas (1).

Considerando la relación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de DOPM en cavidad oral, el antecedente no determina el tipo de lesión o pronóstico, ya que también se deben tener en cuenta otros factores como el tiempo, la cantidad de cigarrillos y la forma de consumo (48). Esta asociación puede deberse a la coexistencia del tabaquismo con la infección por VPH, lo que afecta la respuesta humoral y la duración de la infección, lo que convierte a este grupo en personas más propensas a transformaciones malignas de las lesiones debido a la persistencia del virus (49). Además, se ha demostrado en un estudio que el Benzo(a)pireno (BaP), un carcinógeno presente en los cigarrillos, aumenta la síntesis de VPH en células del cérvix uterino infectadas, lo que incrementa su predisposición al desarrollo de cáncer (50).

Vale la pena añadir que diversas investigaciones han sugerido que la infección por VPH podría ser un factor de riesgo importante para el desarrollo de DOPM (23,31,46). Sin embargo, dicha relación aún no es clara, pues existe evidencia de personas sanas con infección por VPH en mucosa de cavidad oral (51), y casos de lesiones de cavidad oral de alto grado sin infección coexistente por VPH (28-29,42,46).

Adicionalmente, en múltiples investigaciones se ha evidenciado que dentro de los genotipos de VPH más frecuentes en DOPM se encuentran el VPH 16, 18, 31 y 33 (en orden de frecuencia) (29,52). Situación similar ocurre en un artículo realizado en una población iraní con tumor de cavidad oral donde el VPH 31 fue el segundo fenotipo más frecuente después de VPH 18 (53).

En cuanto a la proteína supresora tumoral de p16 INK4a, se expresa en displasias de alto grado y en carcinoma de cavidad oral, debido a que la inactivación de este gen causa la sobreexpresión de su proteína (43). Es por esto que algunos estudios han utilizado la tinción inmunohistoquímica para p16 INK4a como marcador para evaluar su utilidad en la malignización de lesiones de bajo grado. Aunque existen investigaciones que afirman que el hallazgo de la tinción "positiva" en DOPM es útil para el proceso de diagnóstico de VPH en la lesión (42), son más aquellos los que no demuestran utilidad del marcador, pues han establecido que esta no es suficiente para diferenciar mucosas displásicas de mucosas normales o para determinar que una lesión tiene mayor riesgo de malignización que otra (43,46,54,55). Se ha descrito sobreexpresión de p16 INK4a en ausencia del VPH por diversas alteraciones genéticas implicadas en la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores como se ha evidenciado en otros trabajos (56).

Las investigaciones revisadas en este artículo no permiten concluir si la tinción inmunohistoquímica de p16 INK4a se encuentra relacionada con la progresión a malignización de los DOPM.

Teniendo en cuenta que no existe un consenso para definir una tinción de p16 INK4a como “positiva” en DOPM, lo cual dificulta el análisis y el uso del biomarcador, pues no se pueden comparar los resultados de una investigación con otra al no estar estandarizado. Adicionalmente, al depender de la experticia del examinador, las muestras, podrían arrojar resultados falsos positivos o falsos negativos, por lo que futuras investigaciones deberían incluir una revisión por pares en la modalidad del doble ciego, la cual no siempre es descrita, para de esta forma disminuir el sesgo de análisis de datos.

Si bien se ha descrito en la literatura que p16 INK4a es un marcador de VPH, en la mayoría de los artículos que evaluaron la sobreexpresión de la proteína no incluyeron en su metodología el diagnóstico de la infección por VPH en las mismas muestras, lo que dificulta aún más la asociación entre estas dos y su papel en la carcinogénesis oral.

CONCLUSIONES

Los DOPM han estado sujetos a múltiples investigaciones debido a que es de gran importancia poder predecir cuáles tienen mayor riesgo de adoptar una transformación maligna para poder intervenir de manera temprana y así evitar su progresión a CECCO. Es por esto que ha cobrado importancia el uso de la tinción de p16 INK4a en las lesiones clasificadas como potencialmente malignas, como marcador de infección por VPH, aunque su positividad no ha sido lo suficientemente sensible ni específica para predecir una infección crónica con mayor potencial de malignización.

La identificación de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de DOPM permite educar a la población e incentivarlos a modificar conductas y comportamientos que puedan potenciar la aparición de estas. Por eso, resulta importante crear campañas de prevención, considerando que en múltiples estudios se ha demostrado su relevancia como factor predisponente para la aparición de DOPM.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2008 Jan 1;37(1):1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>
2. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2018 Aug ;47(7):633–40. <https://doi.org/10.1111/jop.12726>
3. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* [Internet]. 2003;39(8):770–80. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(03\)00102-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(03)00102-7)
4. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2011;16(1):5–14. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0157-3>
5. Foy JP, Bertolus C, Ortiz-Cuaran S, Albaret MA, Williams WN, Lang W, et al. Immunological and classical subtypes of oral premalignant lesions. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018 Sep 21;7(12):e1496880–e1496880. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1496880>
6. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* [Internet]. 1978 Oct;46(4):518–39. <https://doi.org/10.1016/0030-4220%2878%2990383-3>

7. Wright JM. A review and update of oral precancerous lesions. *Tex Dent J* [Internet]. 1998 Jun; 115(6):15–9. <https://doi.org/10.12998%2Fwjcc.v2.i12.866>
8. Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2000 Feb;6(2):347–52. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/6/2/347/287957/Genetic-Progression-and-Clonal-Relationship-of>
9. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, Kummer JA, Snel MH, Snijders PJ, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2001 Jun;7(6):1523–32. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/7/6/1523/288845/Persistence-of-Genetically-Altered-Fields-in-Head>
10. Partridge M, Pateromichelakis S, Phillips E, Emilion G, Langdon J. Profiling clonality and progression in multiple premalignant and malignant oral lesions identifies a subgroup of cases with a distinct presentation of squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2001 Jul;7(7):1860–6. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/7/7/1860/288743/Profiling-Clonality-and-Progression-in-Multiple>
11. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* [Internet]. 2020;102:104550. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>
12. Burzynski NJ, Firriolo FJ, Butters JM, Sorrell CL. Evaluation of oral cancer screening. *J Cancer Educ* [Internet]. 1997;12(2):95–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9229272/>
13. Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. *The Journal of the American Dental Association* [Internet]. 1986 Jan;112(1):50–7. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1986.0007>
14. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2002 Jun;31(3):262–6. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0220>
15. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* [Internet]. 2021 Nov 1;27(8):1862–80. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
16. Haya-Fernández M, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis* [Internet]. 2004 Nov 1;10(6):346–8. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01031.x>
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* [Internet]. 2011 Mar 4;144(5):646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
18. Global Cancer Observatory. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
19. Petersen PE. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* [Internet]. 2009;45(4):454–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837508001760>
20. El-Naggar AK. WHO Classification of Head and Neck Tumours. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. 4th ed. 2017. p. 112–3.
21. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases* [Internet]. 2014 Dec 16;2(12):866–72. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.866>
22. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* [Internet]. 2009;45(4):317–23. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.016>
23. Wu W, Wang Z, Zhou Z. Role of the human papillomavirus in malignant transformation of oral leukoplakia distinct from oropharyngeal squamous cell carcinoma: A study of 76 patients with internal-control specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Sep;128(3):273–9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.01.004>
24. Warnakulasuriya S, Ariawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2016 Mar 1;45(3):155–66. <https://doi.org/10.1111/jop.12339>

25. Farah CS, Woo SB, Zain RB, Sklavounou A, McCullough MJ, Lingen M. Oral cancer and oral potentially malignant disorders. *Int J Dent* [Internet]. 2014;2014:853479. <https://doi.org/10.1155%2F2014%2F853479>
26. Kharma MY, Tarakji B. Current evidence in diagnosis and treatment of proliferative verrucous leukoplakia. *Ann Saudi Med* [Internet]. 2012 Jul-Aug;32(4):412–414. <https://doi.org/10.5144%2F0256-4947.2012.412>
27. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM. A Retrospective 20-Year Analysis of Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Progression to Malignancy and Association with High-risk Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2018 Dec 9;12(4):500–10. <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0893-7>
28. Bagan J V., Jimenez Y, Murillo J, Gavalda C, Poveda R, Scully C, et al. Lack of Association Between Proliferative Verrucous Leukoplakia and Human Papillomavirus Infection. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2007 Jan;65(1):46–9. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.12.066>
29. Pierangeli A, Cannella F, Scagnolari C, Gentile M, Sciandra I, Antonelli G, et al. Frequent detection of high human papillomavirus DNA loads in oral potentially malignant disorders. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016 Jan;22(1):95.e9-95.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.011>
30. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PKC. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer* [Internet]. 2012;12(1):398. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-398>
31. Zendeli-Bedjeti L, Popovska M, Atanasovska-Stojanovska A, Duvlis S. Human Papillomavirus as a Potential Risk Factor for Oral Premalignant Lesions. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2017 Sep;56(3):369-374. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.03.02>
32. Chuerduangphui J, Pientong C, Chaiyarit P, Patarapadungkit N, Chotiyano A, Kongyingyoes B, et al. Effect of human papillomavirus 16 oncoproteins on oncostatin M upregulation in oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol* [Internet]. 2016 Aug;33(8):83. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0800-6>
33. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol* [Internet]. 2003 Aug;192(3):145–8. <https://doi.org/10.1007/s00430-002-0161-y>
34. Golusinski P. Risk Factors for Oral Infection with Human Papillomavirus. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2017;206:73-85. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43580-0_5
35. Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* [Internet]. 1967 Dec;20(12):2189–93. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196712\)20:12%3C2189::aid-cnrcr2820201218%3E3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196712)20:12%3C2189::aid-cnrcr2820201218%3E3.0.co;2-m)
36. Bánóczy J, Sugár L. Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Pathol* [Internet]. 1972;1(6):265–72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1972.tb01665.x>
37. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* [Internet]. 1984 Feb 1;53(3):563–8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840201\)53:3%3C563::aid-cnrcr2820530332%3E3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840201)53:3%3C563::aid-cnrcr2820530332%3E3.0.co;2-f)
38. Castagnola P, Zoppoli G, Gandolfo S, Monticone M, Malacarne D, Cirmena G, et al. Genomic DNA Copy Number Aberrations, Histological Diagnosis, Oral Subsite and Aneuploidy in OPMDs/OSCCs. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(11):e0142294. <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0142294>
39. Wood HM, Daly C, Chalkley R, Senguven B, Ross L, Egan P, et al. The genomic road to invasion-examining the similarities and differences in the genomes of associated oral pre-cancer and cancer samples. *Genome Med* [Internet]. 2017;9(1):53. <https://doi.org/10.1186%2Fs13073-017-0442-0>
40. Garnis C, Chari R, Buys TP, Zhang L, Ng RT, Rosin MP, et al. Genomic imbalances in precancerous tissues signal oral cancer risk. *Mol Cancer* [Internet]. 2009;8(1):50. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-50>
41. Ogmundsdóttir HM, Björnsson J, Holbrook WP. Role of TP53 in the progression of pre-malignant and malignant oral mucosal lesions. A follow-up study of 144 patients. *J Oral Pathol Med* [Internet]. 2009 Aug;38(7):565–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00766.x>
42. McCord C, Xu J, Xu W, Qiu X, McComb RJ, Perez-Ordóñez B, et al. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2013 Apr;115(4):541–9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.01.020>

43. Bradley KT, Budnick SD, Logani S. Immunohistochemical detection of p16INK4a in dysplastic lesions of the oral cavity. *Modern Pathology* [Internet]. 2006 Oct 23;19(10):1310–6. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800649>
44. Sundberg J, Korytowska M, Burgos PM, Blomgren J, Blomstrand L, DE Lara S, et al. Combined Testing of p16 Tumour-suppressor Protein and Human Papillomavirus in Patients With Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 Mar; 39(3):1293–300. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13241>
45. Wu W, Wang Z, Zhou Z. Role of the human papillomavirus in malignant transformation of oral leukoplakia distinct from oropharyngeal squamous cell carcinoma: A study of 76 patients with internal-control specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019 Sep 1;128(3):273–9. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.01.004>
46. Gomez-Armayones S, Chimenos-Küstner E, Marí A, Tous S, Penin R, Clavero O, et al. Human papillomavirus in premalignant oral lesions: No evidence of association in a Spanish cohort. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 16;14(1):e0210070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210070>
47. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Avila M, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2005 Jul;14(7):1710–6. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0926>
48. Alvarez-Gómez GJ, Alvarez-Martínez E, Jiménez-Gómez R, Mosquera-Silva Y, Gaviria-Núñez AM, Garcés-Agudelo A, et al. Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2008 Jan 1;13(1):E1-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18167472/>
49. Xi LF, Koutsky LA, Castle PE, Edelstein ZR, Meyers C, Ho J, et al. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Dec;18(12):3490–6. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0763>
50. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* [Internet]. 2008 Jan; 82(2): 1053–8. <https://doi.org/10.1128/JVI.01813-07>
51. Zambrano-Ríos D, Fernández F, Matta-Miramar A, Arbelaez A, Herrera-Castañeda E, Castillo A. Detección del virus del papiloma humano en mucosa oral de mujeres de Cali, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2019 Mar 19;23(3):266. <https://doi.org/10.22354/in.v23i3.791>
52. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* [Internet]. 2011 Nov;47(11):1048–54. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.07.009>
53. Akhondnezhad M, Haghshenas MR, Ghasemi M, Mousavi T. The prevalence and genotyping of human papillomavirus in patients with oral tumors in health centers and clinics of Mazandaran in Iran. *Virusdisease* [Internet]. 2018 Sep;29(3):297–302. <https://doi.org/10.1007/s13337-018-0472-2>
54. 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* [Internet]. 2014 Aug;18(4):210–3. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.03.009>
55. Yang LQ, Xiao X, Li CX, Wu WY, Shen XM, Zhou ZT, et al. Human papillomavirus genotypes and p16 expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2019;12(3):1022–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945145/>
56. Romagosa C, Simonetti S, López-Vicente L, Mazo A, Lleonart ME, Castellvi J, et al. p16^{INK4a} overexpression in cancer: a tumor suppressor gene associated with senescence and high-grade tumors. *Oncogene* [Internet]. 2011 May 5;30(18):2087–97. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.614>