

Rafael Dias Soares

O papel dos macrófagos associados a tumores (TAM's) nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2023



Rafael Dias Soares

O papel dos macrófagos associados a tumores (TAM's) nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2023

Rafael Dias Soares

O papel dos macrófagos associados a tumores (TAM's) nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária

---

(Rafael Dias Soares)

## RESUMO

**Objetivo:** Estabelecer a relação entre os *tumour-associated Macrophages* e a ocorrência de transformação maligna nas lesões orais potencialmente malignas.

**Metodologia:** Pesquisa bibliográfica de artigos em bases de dados eletrónicas, nomeadamente: PubMed, B-ON e EBSCO. A triagem dos artigos encontrados foi realizada com base nos critérios PRISMA, tendo sido previamente estipulados critérios de inclusão e exclusão. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada com ferramenta do *Joanna Briggs Institute* para estudos de Cohort e estudos transversais.

**Resultados:** Foram identificados 348 artigos. Da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 11 artigos que foram incluídos nesta revisão. 8 Estudos Transversais e 3 Estudos de Cohort. Os estudos analisados demonstraram que os macrófagos estão associados ao processo de transformação maligna das leucoplasias orais, enquanto que, no líquen plano oral e nas lesões liquenoides, a sua expressão é condicionada pelo microambiente pró-inflamatório.

**Conclusão:** A marcação imunohistoquímica dos macrófagos, concomitantemente à avaliação histológica para determinação do grau de displasia epitelial, parece ser uma ferramenta útil na previsão do potencial de transformação maligna das leucoplasias orais, especialmente aquelas que apresentam displasia epitelial. Nas lesões de líquen plano oral, a análise à expressão dos macrófagos, confirmou o carácter crónico e inflamatório da doença, bem como a importante mediação dos linfócitos no decorrer da mesma.

**Palavras Chave:** Lesões pré-cancerosas, Lesões Orais Potencialmente Malignas, Macrófagos, *Tumour-associated macrophages*, Transformação Maligna.

## **ABSTRACT**

**Purpose:** To establish a relationship between tumour-associated macrophages and the occurrence of malignant transformation in potentially malignant oral lesions.

**Methodology:** Bibliographic search of articles in electronic databases, namely: PubMed, B-ON and EBSCO. The screening of the articles found was performed based on PRISMA criteria, and inclusion and exclusion criteria were previously stipulated. The methodological quality was assessed using the Joanna Briggs Institute tool for Cohort and Cross-sectional studies.

**Results:** 348 articles were identified. From the application of the inclusion and exclusion criteria, 11 articles remained which were included in this review. 8 Transversal Studies and 3 Cohort Studies. The analysed studies demonstrated that macrophages are associated with the malignant transformation process of oral leukoplakias, while in oral lichen planus and lichenoid lesions their expression is conditioned by the pro-inflammatory microenvironment.

**Conclusion:** The immunohistochemical staining of macrophages, concomitantly with histological evaluation to determine the degree of epithelial dysplasia, seems to be a useful tool in predicting the potential for malignant transformation of oral leukoplakias, especially those with epithelial dysplasia. In oral lichen planus lesions, the analysis of macrophage expression confirmed the chronic and inflammatory character of the disease, as well as the important mediation of lymphocytes in the course of the disease.

**Keywords:** Precancerous Conditions, Oral Potentially Malignant Disorders, Macrophages, Tumour-associated macrophages, Malignant Transformation

## DEDICATÓRIAS

Aos meus pais, António e Carla.

À minha namorada Maria.

Aos meus avós.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todo o trabalho árduo, pelos valores íntegros que me transmitiram, especialmente os da capacidade de trabalho, honestidade e resiliência e por se assumirem, ao longo de toda a minha vida, como pilares e bases da construção do meu sucesso, sempre com orgulho e amor.

À Maria, por ter feito esta caminhada de mão dada comigo, prestando o apoio, o carinho e o amor incondicional que tanto me ajudaram.

À minha orientadora Professora Dra. Oflíia Lopes, pelos desafios que me lançou e que me fizeram crescer enquanto homem e futuro médico dentista, mas também por todo o apoio e confiança ao longo deste trabalho.

À minha co-orientadora Professora Dra. Sandra Soares, pelo apoio incansável e por toda a disponibilidade que, desde cedo, demonstrou para a elaboração deste trabalho.

À avó Lina, pela constante presença e apoio.

Ao avô Fausto, que partiu a meio desta etapa, mas que certamente estará orgulhoso.

Aos meus companheiros, que levarei no coração.

A todos os professores com quem tive o prazer de me cruzar, levo comigo um bocadinho de todos eles.

À Universidade Fernando Pessoa em geral e à coordenação do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, em particular, que me incutiu a paixão pela academia e que me formou como médico-dentista, mas também como cidadão.

## ÍNDICE GERAL

|                           |      |
|---------------------------|------|
| RESUMO.....               | v    |
| ABSTRACT.....             | vi   |
| DEDICATÓRIAS.....         | vii  |
| AGRADECIMENTOS.....       | viii |
| INDÍCE DE TABELAS.....    | x    |
| INDÍCE DE ANEXOS.....     | xi   |
| ABREVIATURAS.....         | xiii |
| INTRODUÇÃO.....           | 1    |
| METODOLOGIA.....          | 4    |
| RESULTADOS.....           | 5    |
| DISCUSSÃO.....            | 22   |
| CONCLUSÃO.....            | 26   |
| Implicações clínicas..... | 26   |
| Perspetivas Futuras.....  | 26   |
| BIBLIOGRAFIA.....         | 27   |
| ANEXOS.....               | 32   |

ÍNDICE DE TABELAS:

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Estratégia PICO.....   | 5  |
| Diagrama 1. Fluxograma PRISMA ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> )..... | 6  |
| Tabela 2. Avaliação Crítica Metodológica dos Estudos Incluídos.....  | 7  |
| Tabela 3. Características Gerais do Estudos Incluídos.....   | 9  |
| Tabela 4. Tabela de Resultados.....  | 15 |

## INDÍCE DE ANEXOS

|   |    |
|---|----|
| Anexo 1. <i>The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies</i> .....                               | 32 |
| Anexo 2. <i>The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Analytical Cross Sectional Studies</i> .....           | 33 |
| Anexo 3. Apresentação dos Resultados preliminares da Revisão Sistemática sob a forma de Póster, <i>Congreso de Medicina Oral 2023, Santiago Compostela</i> .....        | 34 |
| Anexo 4. Publicação do <i>Abstract</i> dos resultados preliminares da revisão sistemática na revista indexada <i>Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal</i> ..... | 35 |

## **ABREVIATURAS**

CD64: *Cluster of Differentiation 64*

CD80: *Cluster of Differentiation 80*

CD163: *Cluster of Differentiation 163*

CD204: *Cluster of Differentiation 204*

CD206: *Cluster of Differentiation 206*

CXCR3: Recetor da quimiocina tipo 3

CXCR5: Recetor da quimiocina tipo 5

FoxP3: *Forkhead Box P3*

IFN- $\gamma$ : Interferon- $\gamma$

IL-4: Interleucina-4

IL-6: Interleucina-6

IL-10: Interleucina-10

IL-12: Interleucina-12

IL-13: Interleucina-13

IL-23: Interleucina-23

IL-37: Interleucina-37

IL-1 $\alpha$ : Interleucina-1 $\alpha$

IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 $\beta$

CK-13: Citoqueratina-13

CK-17: Citoqueratina-17

LO: Leucoplasia Oral

LOPM: Lesões Oraís Potencialmente Malignas

LL: Lesões Liquenoides

M $\emptyset$ : Macrófagos

N/M: Não mencionado

OLP: *Oral Lichen Planus*

OLK: *Oral Leucoplakia*

OSCC: *Oral Squamous Cells Carcinoma*

OEPL: *Oral Epithelial Precursor Lesion*

PDPN: Podoplanina

RNA: Ácido Ribonucleico

T CD4: Linfócitos T CD4

T CD8: Linfócitos T CD8

TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor-  $\beta$*

STAT1: *Signal Transducer And Activator Of Transcription 1*

Sirp $\alpha$ : *Signal regulatory protein  $\alpha$*

## I. INTRODUÇÃO

O cancro oral é considerado um problema de saúde pública emergente, quer pelo crescente número de casos diagnosticado em pacientes jovens, quer pelo facto de o diagnóstico ser, em muitos casos, tardio (Warnakulasuriya and Kerr, 2021).

Numa revisão sistemática com meta-análise realizada por (Seoane *et al.*, 2012), na qual os autores estudaram o impacto de um diagnóstico tardio na sobrevivência de doentes com cancro oral, concluíram que o diagnóstico tardio é considerado um fator de risco moderado para a morte, aliás, a taxa de sobrevivência, definida como o período que decorre desde o diagnóstico até à morte, a 5 anos, é de 64,4% de acordo com (Zanoni *et al.*, 2019).

As lesões orais potencialmente malignas (LOPM) são um grupo de lesões heterogéneas ou condições da mucosa oral que apresentam um potencial acrescido de transformação maligna (Nadeau and Kerr, 2018). Estas são categorizadas em: leucoplasia oral, líquen plano oral, fibrose oral submucosa, lesão liquenoide, eritroplasia, queilite actínica, lúpus eritematoso oral, disqueratose congénita e queratose do palato associada ao “tabagismo reverso”(Ganesh *et al.*, 2018). No consenso elaborado por (Warnakulasuriya *et al.*, 2021), foram removidas do conceito LOPM a epidermólise bolhosa oral, candidíase crónica hiperplásica e a hiperplasia exofítica verrucosa.

Este grupo heterogéneo de lesões e entidades ganha especial relevância na área da oncologia oral pelo facto de precederem frequentemente a instalação da patologia maligna (Warnakulasuriya *et al.*, 2021). Um diagnóstico correto e atempado destas lesões fornecesse assim aos profissionais uma janela temporal na qual uma intervenção precoce ou uma referenciação pode evitar a progressão para cancro (Eccles *et al.*, 2022).

A leucoplasia é a lesão oral potencialmente maligna mais frequente (Aguirre-Urizar, Lafuente-Ibáñez de Mendoza and Warnakulasuriya, 2021) e a *World Health Organization* define-a, do ponto de vista clínico, como sendo “uma placa branca de risco questionável, estando excluídas quaisquer outras patologias ou alterações que não comportem um risco acrescido de cancro”. Estas lesões são normalmente assintomáticas e podem ocorrer em qualquer localização da cavidade oral. O diagnóstico é clínico e o exame histopatológico é variável, ainda que a presença de uma banda hiperqueratótica seja facilmente identificável. A esta banda hiperqueratótica podem, ou não, estar

associados diferentes graus de displasia, podendo inclusivamente revelar-se um carcinoma *in-situ* (Carrard and van der Waal, 2018).

O curso desta lesão não está ainda completamente estabelecido, bem como os valores que dizem respeito à taxa de transformação maligna, sendo relatados números que vão desde 0.13% a 34.0% (Warnakulasuriya and Ariyawardana, 2016).

O líquen plano oral (OLP) é uma desordem mucocutânea inflamatória crónica, que apresenta 6 formas clínicas (Vail, Robinson and Condon, 2020), que se podem manifestar isoladamente, ou de forma combinada. Os padrões clínicos mais frequentes são o reticular, o erosivo/ulcerativo e em placa, ao passo que os subtipos bolhoso, papular e atrófico se manifestam com menor frequência (Alrashdan, Cirillo and McCullough, 2016). Adicionalmente, considera-se a lesão liquenoide como uma variante da própria doença, ou como um episódio de exacerbação do líquen plano oral já existente, esta variante/entidade clínica relaciona-se frequentemente com o contacto com determinados materiais dentários, como é o caso da amálgama, e com a toma de certos medicamentos (Ismail, Kumar and Zain, 2007).

Do ponto de vista histopatológico, as lesões de OLP apresentam características distintivas, nomeadamente a presença de um abundante infiltrado linfoplasmocitário localizado abaixo da membrana basal, um número aumentado de linfócitos na camada epitelial e a degeneração dos queratinócitos basais (Shen *et al.*, 2012).

A taxa de transformação maligna destas lesões crónicas não é consensual. No trabalho de (Landini *et al.*, 2014), no qual avaliaram as taxas de transformação maligna reportadas na literatura durante 88 anos, os autores apontaram para uma taxa de transformação maligna entre os 0%-10%. No entanto, mais recentemente, na meta-análise de (Aghbari *et al.*, 2017), foi reportada uma taxa de transformação maligna de 1,1%, tendo sido ainda demonstrada a importância de outros fatores, como o consumo de álcool, o tabaco e a infeção por hepatite-C para a progressão para carcinoma oral das células escamosas (OSCC).

Atualmente, o *gold-standard* para o estadiamento das LOPM baseia-se no grau de displasia (baixo, moderado, elevado/carcinoma *in situ*) (Reibel, Gale and Hille, 2017). No entanto, a literatura aponta para a subjetividade do método e para a falta de reprodutibilidade do mesmo (Abbey *et al.*, 1995; Karabulut *et al.*, 1995; D. J *et al.*, 2003). No que diz respeito à classificação de leucoplasias orais pelo grau de displasia, a literatura

aponta para que lesões categorizadas como não displásicas sofram igualmente o processo de transformação maligna (Chaturvedi et al., 2020). Adicionalmente, num outro estudo, foi reportado que cerca de 30% das lesões classificadas como moderadas acabam por sofrer transformação maligna (Fleskens and Slootweg, 2009).

A transformação maligna está intimamente relacionada com o microambiente tumoral, onde se encontram linhagens celulares, moléculas e estruturas vasculares que rodeiam e suportam a lesão potencialmente maligna (Deng *et al.*, 2022).

A literatura tem vindo a atribuir uma importância crescente a este microambiente, sugerindo que determinadas alterações no mesmo, poderão assumir elevada preponderância na carcinogénese, nomeadamente, pela reprogramação metabólica das células com potencial para sofrerem transformação maligna e na inibição e alteração das funções imunitárias normais (Ai *et al.*, 2017).

Neste sentido, vários marcadores de proliferação celular tem vindo a ser estudados, nomeadamente: Ki-67, p53, TGF-  $\beta$ 1 e reguladores do sistema imunitário como, por exemplo, o PD-L1, devido ao papel central que o microambiente imunológico desempenha na modulação da progressão tumoral (Rivera *et al.*, 2017).

Os macrófagos (M $\phi$ ) são um dos componentes de maior interesse na imunologia tumoral, pelo papel de imunovigilância e imunomodulação que desempenham, devido à capacidade de realizarem fagocitose, secretar citocinas e atuarem como apresentadores de antígeno (Lopez-Yrigoyen, Cassetta and Pollard, 2021), mas também pelo papel que parecem desempenhar ao longo do processo de carcinogénese.

Os M $\phi$  associados ao tumor (TAM's) podem ser fenotipicamente classificados, de forma geral, em 2 grupos, consoante a via de ativação: M1, ativados pela via clássica e M2, ativados pela via alternativa. (Mosser and Edwards, 2008).

A polarização dos M $\phi$ , que conduz à aquisição de um fenótipo M1 ou M2, é definida como sendo um estado de ativação, num determinado intervalo temporal, uma vez que este estado de ativação não é permanente, podendo ser alterado pelas interações produzidas entre macrófagos e outras células, tecidos e microorganismos (Kawane *et al.*, 2001). Este estado de ativação potencialmente temporário, leva a que um macrófago com fenótipo M1 possa realizar o “switching” para um fenótipo M2, ou vice-versa, com base em estímulos e alterações do próprio microambiente onde se encontra, alterações essas

que também se podem verificar ao nível das citocinas, dos fatores de crescimento e do aporte de oxigénio (Boutillier and Elsawa, 2021).

Os macrófagos M1 possuem natureza pró-inflamatória e caracterizam-se pela capacidade de apresentação de antígenos, produção de IL-12, IL-23 e por ativarem a resposta tipo-1 das células T (Allavena *et al.*, 2008). Adicionalmente, estes macrófagos inibem a proliferação celular e provocam dano tecidual pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, sendo a sua expressão induzida pelas citocinas produzidas pelas células T-helper tipo-1 (Th1), como é o caso da IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ . De forma oposta, os macrófagos M2 possuem uma natureza anti-inflamatória, baixa capacidade de apresentação de antígenos e produzem, essencialmente, IL-10, IL-4 e IL-13. Estes TAM'S são promotores da imunossupressão, proliferação celular, angiogénese, fagocitose e da ativação das células T-helper tipo-2 (Th2), por outro lado, são inibidores das Th1. (Wynn, Chawla and Pollard, 2013; Wang, Liang and Zen, 2014; Shapouri-Moghaddam *et al.*, 2018).

Os Macrófagos M1 podem ser marcados pelas proteínas de superfície CD64, CD86, CD80, pelos recetores de quimiocinas CXC (9,10 e 11) e pela secreção de IL-6, 12 e IL-1 $\alpha$ . Os M2, frequentemente expressam as proteínas CD206, CD204 e CD163, expressam ainda TGF- $\beta$ , e os recetores de quimiocinas CXC 14 e 22 (Stöger *et al.*, 2012; Jaguin *et al.*, 2013; Bertani *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2017).

Devido à grande complexidade e às numerosas interações no microambiente imunológico, a caracterização dos macrófagos no microambiente tumoral contribui para a caracterização do próprio ambiente, podendo inclusivamente sinalizar, de forma precoce, uma potencial progressão para cancro.

Assim sendo, o objetivo da presente revisão sistemática é analisar a presença dos macrófagos associados ao tumor no microambiente das LOPM e relacioná-los com o processo de transformação maligna.

## II. METODOLOGIA

O protocolo relativo à metodologia desta revisão sistemática encontra-se registado sob o número **CRD42023392880** na plataforma PROSPERO e foi de encontro às *guidelines* PRISMA (Shamseer *et al.*, 2015).

Para a formulação da questão clínica à qual este trabalho pretende responder, foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) (Tabela 1.)

Tabela 1: Utilização da estratégia PICO para definição dos elementos de pesquisa e formulação da questão clínica.

| <b>Parâmetro</b> | <b>Avaliação</b>   |
|------------------|--|
| P (População)    | Pacientes diagnosticados com lesões orais potencialmente malignas                      |
| I (Intervenção)  | O estudo do papel dos <i>TAM's</i> em humanos com lesões orais potencialmente malignas |
| C (Comparação)   | Pacientes saudáveis/Sem lesões orais potencialmente malignas                           |
| O (Outcome)      | Risco de transformação maligna das lesões orais potencialmente malignas                |

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, nas bases de dados de artigos científicos *Web of Science*, *PubMed*, *B-ON* e *EBSCO* e foram considerados artigos publicados desde 2012 até 1 de novembro de 2022, escritos em Inglês, Francês, Português e Espanhol.

A estratégia de pesquisa na plataforma PubMed passou pela definição dos termos Mesh: “*Precancerous Conditions*”, “*Mouth Diseases*” e “*Macrophages*” combinados entre si utilizando o operador booleano *AND*. Os termos “*Periodontal Diseases*” e “*Sjogren's Syndrome*” foram removidos dos resultados mediante a incorporação do operador booleano *NOT*. Esta estratégia de pesquisa foi adaptada às restantes bases de dados utilizadas.

Relativamente aos critérios de inclusão, a tipologia dos artigos considerados para esta revisão sistemática (1) ensaios clínicos, estudos transversais, estudos prospetivos, estudos de cohort e estudos retrospectivos, (2) pacientes diagnosticados com alguma das lesões orais potencialmente malignas, independentemente do género e estatuto socioeconómico.

Os critérios de exclusão foram (1) outras tipologias de investigação que não as anunciadas anteriormente: revisões, cartas, séries de casos, editoriais, dissertações, teses, estudos em animais e estudos *in-vitro* e (2) pacientes com idade inferior a 18 anos.

### III. RESULTADOS

Foram identificados um total de 348 artigos e de seguida procedeu-se à identificação e remoção de um total de 18 artigos que se encontravam duplicados. Da aplicação deste processo, restaram um total de 330 artigos. O título e o resumo destes foram lidos e avaliados por dois investigadores independentes, tendo sido eliminados, em concordância, um total de 317.

Para leitura integral, restaram um total de 13, tendo sido 1 eliminado por se tratar de um estudo *in-vitro*/animais e o outro eliminado após leitura integral por estar fora do âmbito da presente revisão. Incluíram-se um total de 11 artigos na presente revisão, 8 estudos transversais e 3 estudos de cohort retrospectivo perfazendo um total de 865 amostras/participantes. O processo de triagem encontra-se definido no seguinte diagrama PRISMA:

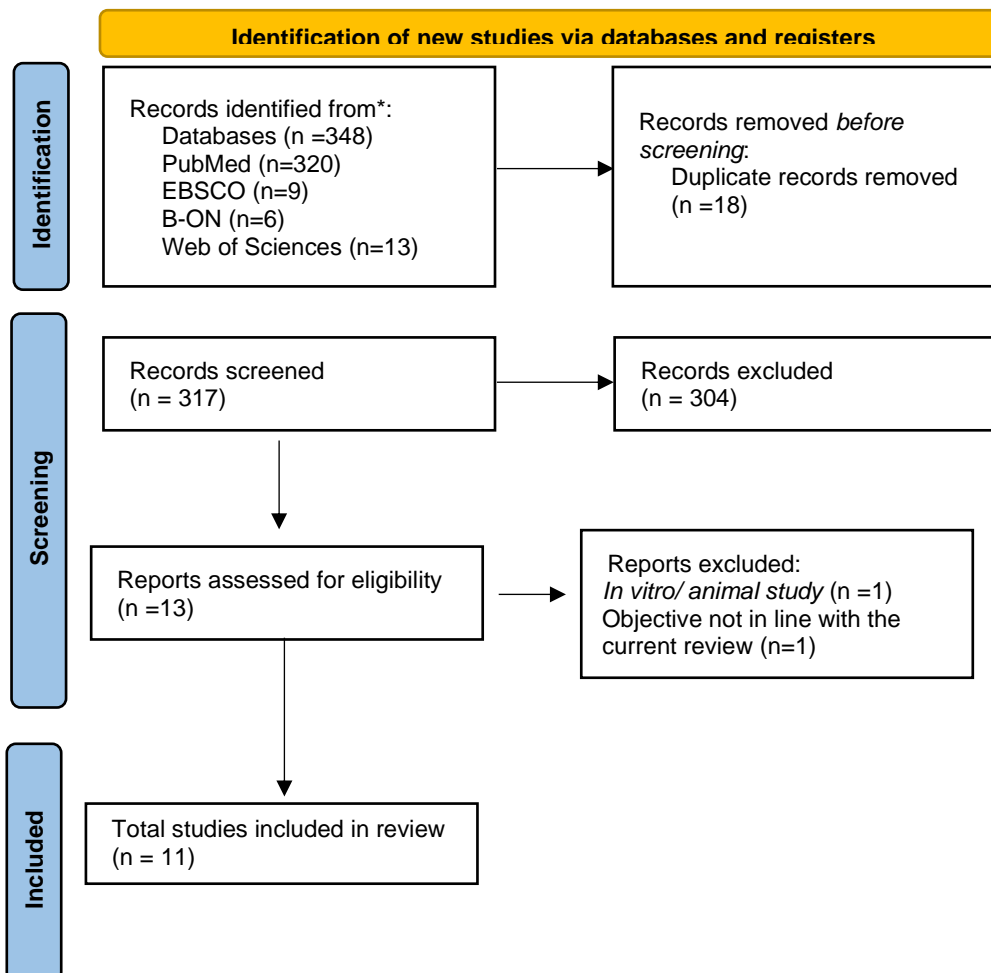


Diagrama 1. Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)

Foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de todos os artigos incluídos, utilizando duas ferramentas elaboradas pelo *Joanna Briggs Institute*: “*Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*” para estudos transversais e “*Checklist for Cohort Studies*” para os estudos de cohort retrospectivos (Moola *et al.*, 2020). As ferramentas são constituídas, respetivamente, por 8 e 11 parâmetros. Os quais levam os examinadores a percorrer a totalidade dos artigos, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “Yes”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação avaliação; “No”, quando o artigo não possui quaisquer referências à informação em avaliação, “Unclear”, em casos nos quais a informação em avaliação está apenas mencionada de forma parcial e , por último, “Not aplicable”, quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação por determinantes metodológica. O resultado dessa avaliação encontra-se demonstrado na tabela seguinte:

Tabela 2. Avaliação Crítica Metodológica

| Autores                         | Q1  | Q2  | Q3  | Q4  | Q5  | Q6  | Q7  | Q8  | Q9  | Q10 | Q11 | % Yes  |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| (Vered <i>et al.</i> , 2013)    | Yes | Yes | Yes | No  | N/A | Yes | Yes | Yes | Yes | N/A | Yes | 63,60% |
| (Mori <i>et al.</i> , 2015)     | No  | Yes | Yes | Yes | No  | No  | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 62,50% |
| (Sun <i>et al.</i> , 2016)      | No  | Yes | Yes | Yes | No  | No  | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 62,50% |
| (Ye <i>et al.</i> , 2016)       | No  | Yes | Yes | Yes | Yes | No  | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 75,00% |
| (Lin <i>et al.</i> , 2016)      | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 100%   |
| (Kouketsu <i>et al.</i> , 2019) | No  | Yes | Yes | Yes | No  | N/A | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 62,50% |
| (Shigeoka <i>et al.</i> , 2019) | No  | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 87,50% |
| (Shigeoka <i>et al.</i> , 2019) | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | Yes | N/A | Yes | 90,90% |
| (Weber <i>et al.</i> , 2020)    | Yes | Yes | Yes | No  | No  | Yes | Yes | Yes | Yes | N/A | Yes | 72,70% |
| (Ferrisse <i>et al.</i> , 2021) | No  | Yes | Yes | Yes | Yes | No  | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 75,00% |
| (Gan <i>et al.</i> , 2022)      | No  | Yes | Yes | Yes | No  | N/A | Yes | Yes | (-) | (-) | (-) | 62,50% |

Do leque de artigos incluídos, oito abordavam o papel dos TAM'S nas leucoplasias orais, (LO) um abordava o papel dos TAM's no líquen plano oral (LPO) e nas leucoplasias orais, dois abordavam o LPO e destes, apenas um, abordava também as lesões liquenoides (LL).

A maioria dos estudos incluía um grupo de controlo, constituído por tecido epitelial saudável (Mori *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2016; Shigeoka *et al.*, 2019; Weber *et al.*, 2020), sendo que, o estudo de (Gan *et al.*, 2022), incluiu, como grupo de controlo, as leucoplasias orais não displásicas e o estudo de (Ferrisse *et al.*, 2021) considerou como grupo de controlo as hiperplasias fibrosas inflamatórias.

Todos os autores utilizaram a marcação imuno-histoquímica, para verificarem a presença/ausência das células de interesse, bem como a sua localização. Exceto (Gan *et al.*, 2022), que adicionalmente realizou estudos de imunofluorescência para caracterização fenotípica das células do infiltrado inflamatório.

De acordo com a Tabela 3., relativamente aos marcadores de M2, a infiltração de CD163 é sobretudo sub-epitelial, tendo sido detetados neste compartimento em todos os estudos nos quais os autores procederam à sua marcação e sendo simultaneamente detetados no compartimento epitelial de três destes estudos. Na marcação CD204 e CD206, estes foram detetados sobretudo no compartimento sub-epitelial, em dois e um estudo, respetivamente.

A utilização de anti-CD68 foi considerada como marcador genérico em 4 dos 5 estudos, nos quais este anticorpo foi utilizado, nomeadamente nos estudos de (Mori *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2016; Weber *et al.*, 2020). Apenas no estudo de (Ferrisse *et al.*, 2021), foi considerado como marcador de macrófagos M1. A deteção deste *subset* de macrófagos foi reportada, essencialmente, no compartimento sub-epitelial.

Adicionalmente, os autores utilizaram outros anticorpos com o objetivo de identificar outros componentes do microambiente tumoral que, direta, ou indiretamente, afetam e/ou são afetados pelos macrófagos, nomeadamente: anti-Sirp $\alpha$ , anti-IL-37, anti-IL-4, anti-IL-10, anti-FoxP3, anti-CD3, anti-CD8, anti-CD45. Anti-STAT1, entre outros, tal como se encontra detalhado na seguinte tabela:

Tabela 3. Características Gerais dos Estudos Incluídos.

| <b>Autores</b>                 | <b>Marcador IHC</b>  | <b>País</b> | <b>Grupos</b>   | <b>N</b> | <b>M:F</b>   | <b>Idade</b>   | <b>Follow-up</b> |
|--------------------------------|--|-------------|---|----------|--|--|------------------|
| (Vered <i>et.al</i> , 2013)    | anti-CD4 ; anti-CD8;<br>anti-CD121a;<br>anti-CD163;anti-FoxP3;<br>anti-CD80; anti-NF-kB,<br>anti-TGF-B                                 | Israel      | HK-OLP<br>E-OLP   | 49       | 15:34  | HK-OLP:<br>49 +/- 11,8<br>E-OLP: 60 +/- 9,4                                  | ≥12              |
| (Mori <i>et.al</i> , 2015)     | anti-CD68 ;anti-CD163;<br>anti-CD4; anti-CD8;<br>anti-CxCR3;anti-<br>CXCR5 ; anti-<br>CXCR4;anti-STAT;<br>anti-pSTAT1 ; anti-<br>CXCL9 | Japão       | OLK<br>Controlo   | 40       | OLK: 20:10<br>Controlo: -                            | OLK: $\bar{x}$ =61<br>Controlo:-   | NM               |
| (Sun <i>et.al</i> , 2016)      | anti-FoxP3 ;anti-IL-10 ;<br>anti-IL-4 ; anti-TFN- $\gamma$<br>;anti-CD4; anti-CD68 ;<br>anti-TFG- $\beta$ 1                            | China       | OLP<br>OLK<br>OSCC  | 84       | OLP:10:9<br>OLK: 25:16<br>OSCC:8:13                  | OLP: 51 +/- 14<br>OLK: 56 +/- 12<br>OSCC: 64 +/- 15                          | NM               |
| (Ye <i>et.al</i> , 2016)       | anti-CD68; anti-CD163;<br>anti-SIRP $\alpha$   | China       | OLK<br>OSCC<br>Controlo   | 30       | OLK: 3:10<br>OSCC: 5:5<br>Controlo: 4:6              | OLK: $\bar{x}$ = 58,4<br>OSCC: $\bar{x}$ = 56,8<br>Controlo: $\bar{x}$ =38,2 | NM               |
| (Lin <i>et.al</i> , 2016)      | anti-IL-37b; anti-IL-<br>18R $\alpha$  | China       | OSCC<br>OLK   | 115      | OSCC:<br>16:44<br>OLK: 18:57                         | NM   | NM               |
| (Kouketsu <i>et.al</i> , 2019) | anti-CD25; anti-CD163;<br>anti-CD204; anti-<br>FOXP3   | Japão       | OSCC<br>OEPL  | 127      | OSCC:<br>36:46<br>OEPL: 21:24                        | OSCC: 27-93<br>OEPL: 37-74   | 37-74m           |
| (Shigeoka <i>et.al</i> ,2019)  | anti-CD163; anti-<br>CD204; anti-Ki-67;<br>anti-CK13; anti-CK17<br>;anti-FoxP3<br>anti-IL-10   | Japão       | TL  | 24       | 09:15  | 31-88  | NM               |
| (Shigeoka <i>et.al</i> ,2019)  | anti-CD163; anti-Ki67;<br>anti-CK13; anti-CK17   | Japão       | D-D<br>D-A  | 26       | D-D:6:3<br>D-A:8:9                                   | D-D:63,0<br>D-A:62,2   | NM               |
| (Weber <i>et.al</i> , 2020)    | anti-CD68 ; anti-CD11c<br>anti-CD163   | Alemanha    | T-OLP:<br>G.1<br>NT-OLP:<br>G. 2<br>OSCC:<br>G.3<br>Controlo<br>G.4 | 201      | G.1: 32:18<br>G.2: 25:25<br>G.3: 32:17<br>G.4: 30:19 | G.1: 32-92<br>G.2: 23-70<br>G.3:34-93<br>G.4: 6-79                           | 5 A              |
| (Ferrisse <i>et.al</i> , 2021) | anti-CD68 ; anti-CD163   | (-)         | OLP<br>OLL<br>OIFH  | 42       | OLP 5:9<br>OLL:3:11                                  | OLP: 48,64 +/-<br>13,80<br>OLL:53,27 +/-<br>6,29                             | NM               |
| (Gan <i>et.al</i> , 2022)      | *  | Malásia     | FEP ;<br>OLK ;<br>OSCC  | 127      | FEP: 8:15<br>OLK: 46:52<br>OSCC: 4:2                 | FEP: 14-86<br>OLK: 18-99<br>OSCC: 41-84                                      | 2-50m            |

Relativamente aos resultados dos estudos, cujo foco foram as leucoplasias, em (Mori *et al.*, 2015), os autores reportaram a inexistência de qualquer associação estatisticamente significativa entre a percentagem de células CD68+ e CD80+ , com o grau de displasia das lesões, enquanto que, por outro lado, a percentagem de células CD163+ estava significativamente aumentada no grupo de lesões com displasia leve-moderada e moderada, quando comparado com o grupo de lesões sem sinais de displasia,  $p < 0,05$ . Os autores avaliaram ainda a presença de células T nas leucoplasias, bem como a sua relação com os TAM's. As células T foram encontradas no compartimento sub-epitelial das lesões leucoplásicas, tendo sido observado um aumento intra-epitelial de células T CD4+ em lesões cujo grau de displasia era moderado e severo, ambos  $p < 0,05$ . Adicionalmente, os autores verificaram a existência de uma correlação positiva entre os macrófagos CD163+ e a presença intra-epitelial de células T CD4+,  $p < 0,0009$ .

De modo a avaliarem de que forma as interações entre as células T e os macrófagos, interferiam na polarização destes últimos, os autores utilizaram os anticorpos anti-CXCR3 e anti-CCR5 para identificarem as células Th1 e o anticorpo anti-CCR4 para identificarem as células Th2. Verificaram uma infiltração abundante de células Th1, sugerindo que o microambiente das leucoplasias é dominado pelas células Th1, produtoras de IFN- $\gamma$ , e, por consequência, indutoras de um fenótipo M1.

A dupla marcação imuno-histoquímica a que os autores recorreram, demonstrou uma correlação positiva entre as percentagens de CD163+ e STAT1+,  $p = 0,0034$ , demonstrando adicionalmente uma percentagem de células com dupla marcação (CD163+ e STAT1+), na ordem dos 51,5%, levando assim os autores a concluir que, num ambiente dominado por células Th1, os macrófagos CD163+, expressam um fenótipo M1.

O estudo de (Ye *et al.*, 2016), corrobora parcialmente o estudo de (Mori *et al.*, 2015), uma vez que os autores reportam uma expressão crescente de células CD163+ (M2) e CD68+ (marcador de M $\emptyset$ ), à medida que o grau displásico das lesões ia aumentando, quando comparadas com o grupo de controlo de mucosa normal (baixo e alto risco, ambos  $p < 0,05$  e OSCC:  $p = 0,0005$ ). Paralelamente, com o objetivo de caracterizar os macrófagos presentes no microambiente das leucoplasias, os autores avaliaram a presença de SIRP $\alpha$ , uma proteína celular considerada um checkpoint de macrófagos, envolvida na sobre-regulação destes na carcinogénese oral. Os autores encontraram uma correlação positiva entre a expressão de CD68+ e a expressão de SIRP $\alpha$ ,  $p < 0,0001$ , e, opostamente, uma correlação negativa entre a expressão de CD163+ e a expressão de SIRP $\alpha$ ,  $p = 0,001$ .

O artigo de (Lin *et al.*, 2016), foca-se, essencialmente, na interleucina-37 (IL-37), uma proteína constitutivamente expressa na superfície dos macrófagos, sendo um inibidor fundamental da imunidade inata. Neste trabalho, os autores reportaram uma associação estatisticamente significativa relativamente à expressão de IL-37 nas leucoplasias e nos OSCC, quando comparado com o grupo de controlo constituído por mucosa normal, ambos  $p < 0,01$ . Adicionalmente, foi reportada também uma associação estatisticamente significativa entre a expressão de IL-37 e o grau de displasia das lesões,  $p < 0,001$ .

No trabalho de (Kouketsu *et al.*, 2019), foi realizada a marcação para deteção de células Treg (anti-FoxP3 e anti-CD45) e para a deteção de macrófagos M2 em lesões orais epiteliais precursoras (OEPL) e em OSCC, com o objetivo de perceber o papel destas células, ao longo do processo de carcinogénese. Consistentemente com artigos anteriores, os M2 foram detetados no compartimento sub-epitelial das OEPL, junto à membrana basal, ao passo que as Treg foram detetadas no epitélio e entre as células tumorais.

Os autores reportaram níveis de expressão significativamente diferentes, de todos os marcadores, entre o grupo OEPL e o grupo OSCC,  $p < 0,001$ . Em análise ao grupo de OEPL, subdividido pelos autores em leucoplasias sem displasia (HP), leucoplasias de baixo grau de displasia (LD) e leucoplasias com alto grau de displasia (HD), foram reportadas também diferenças estatisticamente significativas, especialmente entre o subgrupo HP e subgrupo HD,  $p < 0,001$  para todos os marcadores. Adicionalmente, verificaram uma contagem celular crescente, em todas as linhagens celulares marcadas, à medida que o grau de displasia também aumentava, no grupo OEPL.

Contrariamente, entre o grupo HD e o grupo OSCC, não foram reportadas diferenças estatisticamente significativas no que concerne à expressão de FoxP3+, CD25+, CD163+ e CD204+ ( $p = 0,3833$ ,  $p = 0,05$ ,  $p = 0,6320$  e  $p > 0,999$ , respetivamente). Por último, os autores demonstram que todos os marcadores se associaram significativamente ao processo de cancerização ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$  e  $p < 0,01$  para CD25, FoxP3, CD163 e CD204, respetivamente).

Em (Shigeoka *et al.*, 2019), os autores procuraram identificar a expressão de CD163, CD204 e CD206 em leucoplasias linguais, relacionando-a com fatores clínico patológicos das amostras, nomeadamente: a idade, o sexo, hábitos tabágicos, hábitos etílicos, aparência clínica, cor da lesão, grau de displasia, presença de Ki-67, Citoqueratina 13 (CK13) e Citoqueratina 17 (CK17).

Uma maior expressão de macrófagos CD163+, associou-se significativamente e positivamente com o grau de displasia, uma expressão anormal de Ki-67 e a perda de CK13 nas leucoplasias linguais,  $p=0,001$ ;  $p=0,035$  e  $p=0,001$ , respetivamente). Contrariamente, uma expressão elevada de macrófagos CD206+ demonstrou apenas associar-se a uma expressão anómala de Ki-67,  $p=0,035$ ).

No estudo de cohort retrospectivo de (Shigeoka *et al.*, 2020), foi verificado a utilidade da marcação de CD163+ nas biópsias de leucoplasias orais, como adjuvante da avaliação da totalidade da natureza histológica da lesão. Para tal, os autores verificaram, em 26 pacientes, a concordância de diagnóstico entre a biópsia pré-operatória e a posterior excisão total da lesão, bem como a associação entre a expressão de CD163+ a parâmetros clinico-patológicos. Os autores dividiram as amostras em 2 grupos distintos: 1. D-A Group (n=17): grupo de pacientes no qual o diagnóstico pré e pós-excisão era concordante e 2. D-D group (n=9): grupo no qual os pacientes tinham sido diagnosticados, com base na histologia pré-excisão, com lesão intra-epitelial, mas que a análise pós-excisão completa revelou um diagnóstico de OSCC.

A análise à expressão de CD163+ na biópsia pré-operatória de ambos os grupos, revelou que a expressão intra-epitelial de CD163+ era significativamente superior no grupo D-D, por comparação com o grupo D-A,  $p=0,042$ , contrariamente, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na expressão sub-epitelial destes macrófagos.

A avaliação da expressão de CD163+ na biópsia pós-excisão total demonstrou um escasso número de CD163+ intraepiteliais no grupo D-A, ao passo que, no grupo D-D, foi encontrado um maior número de macrófagos CD163+ no nicho tumoral, do que margens epiteliais peri-tumorais e mucosa normal. Com base nestes achados, os autores sugeriram que a utilização da marcação de CD163+ intra-epitelial pode ser útil para rastreio de cancro em lesões leucoplásicas da língua.

No estudo de cohort retrospectivo de (Weber *et al.*, 2020), os autores reportaram uma maior infiltração de CD68+, CD11c+ e CD163+ no compartimento epitelial no grupo de leucoplasias com transformação maligna a 5 anos(T-OLP), comparativamente ao grupo de leucoplasias que permaneceu sem alterações de benignidade (NT-OLP),  $p=0,05$ ,  $p<0,001$  e  $p<0,001$ , respetivamente. No compartimento sub-epitelial, os autores verificaram um aumento significativo da expressão de CD68+, por comparação com o grupo de controlo,  $p<0,001$ , contrariamente, entre o grupo NT-OLP e o grupo de controlo

constituído por mucosa normal, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas,  $p=0,192$ . Adicionalmente, os autores consideraram os rácios CD163+/CD11c+ e CD163+/CD68+, indicadores de polarização M2 e o rácio CD11c+/CD68+ indicador de polarização M1, tendo sido reportado um ambiente pró-tumorogénico (M2) no grupo T-OLP, em comparação com o grupo NT-OLP. (CD163+/CD11c+:  $p=0,007$ ; CD163+/CD68+:  $p=0,009$ ). A análise estatística desenvolvida neste trabalho, demonstrou que, relativamente aos macrófagos CD68+, no grupo T-OLP, 82% e 73%, apresentavam valores de contagem positivos, no compartimento epitelial e sub-epitelial, respetivamente, tendo ficado assim demonstrada uma forte associação entre a sobre-expressão de CD68+ na camada epitelial e sub-epitelial e a ocorrência de transformação maligna a 5 anos ( $p=0,003$  e  $p<0,001$ , respetivamente). Relativamente à expressão de CD163+, 79,5% e 53,8% das amostras, revelaram também valores de contagens positivos, na camada epitelial e sub-epitelial, respetivamente, revelando uma associação estatisticamente significativa entre a infiltração epitelial de CD163+ com a transformação maligna das leucoplasias a 5 anos ( $p=0,01$ ).

Mediante estes dados, os autores sugeriram que estes marcadores podem ser úteis para uma classificação binária das leucoplasias orais: positivas (aquelas onde a transformação maligna é expectável) e negativas (aqueles onde a transformação maligna é menos provável), sendo também reportado que, a utilizando apenas um destes marcadores, é possível realizar esta estratificação de risco com uma sensibilidade de até 72% e uma especificidade de até 73,5%.

Em (Gan *et al.*, 2022) os autores realizaram a caracterização histológica do infiltrado imunológico e posterior análise de sequência de RNA. A análise ao infiltrado dos grupos e subgrupos, demonstrou que à medida que a gravidade da displasia aumentou, a % de amostras nas quais os autores verificaram a presença de infiltrado do estroma no compartimento epitelial também aumentou, nomeadamente pela existência de diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de controlo e o grupo de displasia epitelial moderada a severa,  $p<0,001$ .

Os autores assinalaram que no grupo controlo, existia uma predominância de células mieloides, dentro das quais, os macrófagos M2 eram os principais constituintes, sobre o grupo de células linfoides. Por último, os autores demonstraram, no grupo com displasia

moderada-severa (OED) e OSCC, a existência de uma predominância de células linfoides,  $p < 0,001$  e  $p = 0,026$ .

Nos estudos com enfoque nas lesões de líquen plano oral (LPO) e lesões liquenoides (LL), o trabalho de (Vered *et al.*, 2013) indica que a expressão de CD163+ no grupo de líquen plano hiperqueratótico (HK-OLP) era a menor em termos relativos. No que concerne ao grupo de lesões de líquen plano do tipo erosivo (E-LPO), os autores verificaram um aumento estatisticamente significativo, por comparação com o grupo HK-OLP,  $p = 0,017$ . Ainda assim, neste estudo, os autores demonstraram que o ambiente imunitário das lesões de LPO era iminentemente pró-inflamatório. Já no estudo de cohort retrospectivo de (Ferrisse *et al.*, 2021), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas relativamente à expressão de CD163+ e CD68+ entre o grupo de lesões OLP e o grupo de LL. Não foi também reportada qualquer associação estatisticamente significativa entre a expressão de CD163+ e CD68+ e o padrão clínico. Adicionalmente, a análise estatística, demonstrou que o coeficiente de determinação ( $R^2$ ), para o grupo OLP=0,9076 e para o grupo LL=0,9622, traduzia uma forte associação entre as variáveis, sugerindo assim que a densidade de CD68+, cujas papel é pró-inflamatório, não reduz diretamente a densidade de CD163+, cujo papel é pró-inflamatório.

Em (Sun *et al.*, 2016), os autores avaliam a papel da imunossupressão na progressão de LPO e OLK para OSCC. Os autores verificaram uma expressão significativamente superior de CD68+ no grupo OSCC, por comparação com o grupo LPO e o grupo OLK,  $p < 0,001$  e  $p = 0,0125$ , respetivamente. Também, verificaram que a expressão de CD68+ tendia a aumentar, com o aumento do grau de displasia no grupo OLK, nomeadamente, foram relatadas diferenças estatisticamente significativas entre o subgrupo OLK-I e OLK-III. Relativamente à IL-10, interleucina produzida por M2, foram observadas expressões significativamente superiores no grupo OSCC, por comparação com os restantes grupos ( $p < 0,001$ , ambos) e, contrariamente a expressão de CD68+, não se verificou qualquer no que concerne ao grau de displasia. Por outro lado, de forma inversa, a IL-4, estava escassamente expressa no grupo OSCC, mas aumentava em função de um grau crescente de displasia. No que diz respeito ao IFN- $\gamma$ , este correlacionou-se negativamente com o grau de displasia,  $p < 0,007$ .

O facto de IL-4 se correlacionar positivamente com o aumento do grau de displasia ( $p < 0,0001$ , entre o subgrupo OLK-I e OLK-III) e, contrariamente, a IL-10, por um lado encontrar-se amplamente expressa em OSCC, mas por outro a sua expressão ser escassa

em OLP e OLK, levou os autores a uma possível conclusão. Numa fase mais inicial, a expressão de IL-4, poderá ser importante para a progressão da carcinogénese entre OLK e OSCC e, numa segunda fase, quando a progressão tumoral já tiver ocorrido, o papel relevante que a IL-4 desempenhava, passará, hipoteticamente, a ser desempenhado pela IL-10, cuja função potencial seria a de promoção de escape-imunológico das células tumorais.

Os resultados de todos os estudos incluídos encontram-se sumariados na seguinte tabela:

Tabela.3: Tabela de Resultados

| Autores             | Estatística  | Valor-p  | Resultados  | Conclusões   |
|---------------------|--|--|---|--|
| (Vered et al, 2013) | Padrão clínico de OLP (percentagem celular ±D. P)<br>HK-OLP: OLP Hiperqueratótico<br>CD163: 31±19<br>CD80: 66±19<br>NF-kB Epitelial: 49±40<br>NF-kB infiltrado inflamatório: 70±21<br>E-OLP: OLP Erosivo<br>CD163: 48±25<br>CD80: 72±20<br>NF-kβ epitelial:43±36<br>NF-kβ infiltrado inflamatório: 67±22 | Correlação entre a infiltração de TAM's M2 e o padrão clínico<br>HK-OLP: p=0,017<br>E-OLP: p=0,017   | Este foi o primeiro estudo que avaliou a presença de TAM's M2 no LPO. No grupo HK-OLP, os M2 foram as células que apresentaram menor frequência relativa (31 ± 19). Por outro lado, ficou demonstrado que o grupo E-OLP, possuía uma frequência relativa de M2 significativamente superior (48±25%). A frequência relativa de NK-kβ foi superior no infiltrado inflamatório.  | A frequência relativa superior de marcadores pró-inflamatórios, levou os autores a concluir que o infiltrado inflamatório, nas lesões de LPO, é, sobretudo, pró-inflamatório, em detrimento de um ambiente pró-tumorogénico. |
| (Mori et al.,2015)  | -  | CD163+ e grau de displasia Ausente vs ligeira-moderada: p<0,05<br>Ausente vs moderada: p<0,05<br>CD4+ Intra-epitelial e grau de displasia Ausente vs. Moderada: p<0,05<br>Ausente vs Severa: p<0,05<br>Correlação entre infiltração de CD4+ e CD163+ r=0,5738 p=0,0009<br>Correlação entre infiltração de CD4+ e CD68+ r=0,1790 p=0,3440<br>Correlação entre infiltração de CD4+ e CD80+ r=0,1425 p=0,4525<br>Correlação entre infiltração de CXCR3+ e STAT1+ r=0,3663 p=0,0465<br>Correlação entre infiltração de CD163+ e STAT1+ r=0,5178 p=0,0034 | CD163+ e CD4+ associaram-se com o grau de displasia e, adicionalmente, foi evidenciado que a percentagem de CD163+ se correlacionava positivamente com a percentagem de células T CD4+. (p<0,0009). A marcação de Th1 com os anticorpos anti-CXCR3 e anti-CCR5, demonstraram que as células Th1 são predominantes no infiltrado inflamatório. A duplamarcação STAT1+CD163+, demonstrou que, no infiltrado das leucoplasias, os macrófagos possuem um fenótipo M1 induzido pela presença de Th1 (51,5%). | Os CD163+ apresentam um fenótipo M1 num microambiente dominado por células Th1, produtoras de IFN-γ.   |

|                        |  |   |  |  |
|------------------------|--|---|--|--|
| <p>Sun et al, 2016</p> | <p>Frequência Relativa CD4+<br/>                 OSCC &gt; OLP &gt; OLK<br/>                 OLK I &lt; OLK II &lt; OLK III<br/>                 OLK III &lt; OSCC<br/>                 Treg FoxP3+<br/>                 OLP ≈ OSCC &gt; OLK<br/>                 OLK I &lt; OLK II ≈ OLK III<br/>                 OLK III &gt; OSCC<br/>                 CD68+<br/>                 OSCC &gt; OLP &gt; OLK<br/>                 OLK I &gt; OLK II ≈ OLK III<br/>                 OLK III &gt; OSCC<br/>                 IL-10+<br/>                 OLP ≈ OLK &lt; OSCC<br/>                 OLK I &gt; OLK II ≈ OLK III<br/>                 OLK III &lt; OSCC<br/>                 IL 4+<br/>                 OLP &gt; OLK &gt; OSCC<br/>                 OLK I &gt; OLK II &lt; OLK III<br/>                 OLK III &lt; OSCC<br/>                 TGF-β1<br/>                 OLK &lt; OLP &lt; OSCC<br/>                 OLK I &gt; OLK II &lt; OLK III<br/>                 OLK III &gt; OSCC<br/>                 IFN-Y+<br/>                 OLK &lt; OLP &lt; OSCC<br/>                 OLK I &gt; OLK II &gt; OLK III<br/>                 OLK III &lt; OSCC<br/>                 MCP-1+<br/>                 OLP ≈ OLK &lt; OSCC<br/>                 OLK I &gt; OLK II &gt; OLK III<br/>                 OLK III &lt; OSCC<br/>                 % Rácio relativo<br/>                 FoxP3+/CD4+ entre Grupos<br/>                 OLP ≈ OSCC &gt; OLP<br/>                 OLK I &gt; OLK II &gt; OLK III<br/>                 OLK III &gt; OSCC</p> | <p>CD4+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,1468<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,1852<br/>                 OLK vs OSCC: p=0,0017<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,0445<br/>                 OLK I vs OLK III: p=0,0003<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,0116<br/>                 OLK II vs OSCC: p=0,0017<br/>                 Treg FoxP3+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,018<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,997<br/>                 OLK vs OSCC: p=0,012<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,001<br/>                 OLK I vs OLK III: p&lt;0,001<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,001<br/>                 OLK II vs OSCC: p=0,012<br/>                 Ratio FoxP3+/CD4+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,306<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,963<br/>                 OLK vs OSCC: p=0,269<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,117<br/>                 OLK I vs OLK III: p=0,019<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,233<br/>                 OLK II vs OSCC: p=0,269<br/>                 CD68+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,001<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,0125<br/>                 OLK vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,0011<br/>                 OLK I vs OLK III: p=0,0038<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,6068<br/>                 OLK II vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 IL-10+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,8547<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,0001<br/>                 OLK vs OSCC: p=0,0001<br/>                 OLK I vs OLK II: p&lt;0,0001<br/>                 OLK I vs OLK III: p=0,0001<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,3690<br/>                 OLK II vs OSCC: p=0,0001<br/>                 IL-4<br/>                 OLP vs OLK: p=0,0001<br/>                 OLP vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 OLK vs OSCC: p=0,0001<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,0001<br/>                 OLK I vs OLK III: p&lt;0,0001<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,0001<br/>                 OLK II vs OSCC: p=0,0001<br/>                 TGF-B1+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,0001<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,0001<br/>                 OLK vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,0533<br/>                 OLK I vs OLK III: p&lt;0,2325<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,0212<br/>                 OLK II vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 IFN-Y+<br/>                 OLP vs OLK: p=0,0001<br/>                 OLP vs OSCC: p=0,0845<br/>                 OLK vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 OLK I vs OLK II: p=0,762<br/>                 OLK I vs OLK III: p=0,007<br/>                 OLK II vs OLK III: p=0,017<br/>                 OLK II vs OSCC: p&lt;0,0001<br/>                 MCP-1+<br/>                 OLP vs OLK: p&gt;0,05<br/>                 OLP vs OSCC: p&gt;0,05<br/>                 OLK vs OSCC: p&gt;0,05<br/>                 OLK I vs OLK II: p&gt;0,05<br/>                 OLK I vs OLK III: p&gt;0,05<br/>                 OLK II vs OLK III: p&gt;0,05<br/>                 OLK II vs OSCC: p&gt;0,05</p> | <p>A presença de CD68+ foi detetada, principalmente, na lâmina própria superficial nos grupos OLP e OLK e/ou tecido intersticial no grupo OSCC. Verificou-se um número significativamente maior de TAM no grupo OSCC, do que nos grupos OLK e OLP (p&lt;0,0001 e p=0,0125). O número de CD68+ em OLK também aumentou com a progressão do grau de displasia. Relativamente à IL-10+, foi detetado mais IL-10+ no OSCC do que no OLK e OLP (p&lt;0,001), no entanto, não foi encontrada qualquer correlação entre o número de IL-10+ e a progressão da displasia no grupo OLK. Inversamente, foi observado um menor número de IL-4+ no Grupo OSCC do que no Grupo OLK e OLP, além disso, o número de IL-4+ aumentou com a progressão da displasia no grupo OLK. Em contraste com a IL-10+, foram observados menos macrófagos TGF-B1+ em OSCC do que nos grupos OLK e OLP, e não foi encontrada qualquer correlação entre eles e a progressão da displasia. Os macrófagos IFN-Y foram detetados, predominantemente, em OLK e escassamente detetados nos grupos OSSC e OLP. Além disso, o número de IFN-Y correlacionou-se negativamente com a progressão da displasia OLK. A distribuição de MCP-1 foi semelhante, não tendo sido observadas diferenças significativas no número de macrófagos MCP-1 nestes locais.</p> | <p>Os autores reportaram a existência de uma maior quantidade de CD4+, células T e macrófagos CD68+ no grupo OSCC, do que nos restantes grupos. Um aumento gradual na infiltração de CD4+, células T, e CD68+, com o aumento do grau de displasia foi também detetado, o que induziu os autores a concluir que as alterações que ocorrem ao nível das populações celulares com carácter imunossupressor, podem influenciar o processo de transformação maligna. Relativamente à expressão de IL-10+ e IL-4+, o facto da primeira estar amplamente expressa no grupo OSCC, e a segunda com expressão crescente à medida que o grau de displasia aumentava, levou os autores a concluir que a IL-4+ pode desempenhar um papel importante na transformação maligna de leucoplasias orais para OSCC, enquanto que a IL-10+ pode desempenhar um papel importante, numa fase em que o cancro se encontra instalado e procura o escape imunológico.</p> |
|------------------------|--|---|--|--|

|                          |   |   |   |  |
|--------------------------|---|---|---|--|
| <p>(Ye et al., 2016)</p> | <p>Expressão Relativa CD68, CD163 e SIRP<math>\alpha</math> entre grupos: CD68<br/>                 NOM &lt; LR-OLK &lt; HR-OLK &lt; OSCC<br/>                 CD163<br/>                 NOM &lt; LR-OLK &lt; HR-OLK <math>\approx</math> OSCC<br/>                 SIRP<math>\alpha</math><br/>                 NOM &lt; HR-OLK &lt; OSCC &lt; LR-OLK<br/>                 Expressão relativa SIRP<math>\alpha</math>+CD68+<br/>                 NOM &lt; OSCC &lt; OLK<br/>                 Expressão Relativa SIRP<math>\alpha</math>+CD163+<br/>                 NOM &lt; OSCC &lt; OLK</p>  | <p>Expressão Relativa CD68, CD163 e SIRP<math>\alpha</math> entre grupos: p-value<br/>                 CD68<br/>                 NOM vs LR-OLK: p=0,0027<br/>                 NOM vs HR-OLK: p=0,0009<br/>                 NOM vs OSCC: p=0,0005<br/>                 CD163<br/>                 NOM vs LR-OLK: p=0,0004<br/>                 NOM vs HR-OLK: p=0,0002<br/>                 NOM vs OSCC: p &lt; 0,0001<br/>                 SIRP<math>\alpha</math><br/>                 LR-OLK vs HR-OLK: p=0,01<br/>                 LR-OLK vs HR-OLK: p=0,04<br/>                 SIRP<math>\alpha</math>+CD68+ dupla marcação<br/>                 NOM vs OLK: p &lt; 0,001<br/>                 SIRP<math>\alpha</math>+CD163+ dupla marcação<br/>                 NOM vs OLK: p &lt; 0,001</p> | <p>Foi detetada expressão superior de SIRP<math>\alpha</math> no subgrupo LR-OLK, HR-OLK e OSCC, quando comparado com o grupo de controlo (p&lt;0,05). A expressão de SIRP<math>\alpha</math> foi igualmente superior no grupo LR-OLK, por comparação com os grupos HR-OLK e OSCC (p=0,01 e p=0,04, respetivamente). A maioria dos macrófagos detetados foram encontrados no compartimento sub-epitelial, tendo sido detetado um aumento gradual da expressão destas células, com o aumento do grau de displasia, por comparação com o grupo de controlo (LR-OLK p&lt;0,05; HR-OLK p&lt;0,05 e OSCC p=0,0005). Foi ainda reportado uma correlação positiva entre a expressão de CD68 e a expressão de SIRP<math>\alpha</math>, contrariamente, os macrófagos CD163+ correlacionaram-se negativamente com a expressão de SIRP<math>\alpha</math> p&lt;0,0001 e p=0,0001). A percentagem de CD163+SIRP<math>\alpha</math>+ e CD68+SIRP<math>\alpha</math>+, foi superior no grupo OLK, por comparação com o grupo de controlo (p&lt;0,01 e p&lt;0,05, respetivamente)</p> | <p>Os autores sugerem a marcação de SIRP<math>\alpha</math>, conjuntamente com a marcação de macrófagos, para realização de um prognóstico das leucoplasias orais e de OSCC, uma vez que a expressão de CD163+ era superior nos grupos OLK e OSCC, em comparação com o grupo de controlo.</p>  |
| <p>(Lin et al, 2016)</p> | <p>Expressão Relativa de IL-37 entre Grupos<br/>                 NC &lt; OLK <math>\approx</math> OSCC<br/>                 Expressão de IL-37 (N%)<br/>                 Controlo (10)<br/>                 Negativa: 4/40%<br/>                 Fraca: 5/50%<br/>                 Forte: 1/10%<br/>                 Leucoplasia (10)<br/>                 Negativa: 0/0%<br/>                 Fraca: 1/10%<br/>                 Forte: 9/90%<br/>                 OSCC (10)<br/>                 Negativa: 0/0%<br/>                 Fraca: 2/20%<br/>                 Forte: 8/80%<br/>                 Relação entre a expressão de IL-37 e o grau de displasia<br/>                 Sem &lt; Ligeira &lt; Moderada<br/>                 Relação entre a expressão de IL-37 c/ Displasia Epitelial<br/>                 Sem displasia (29)<br/>                 Negativa: 15/51,7%<br/>                 Fraca: 14/48,3%<br/>                 Forte: 0/0%<br/>                 Displasia ligeira (12)<br/>                 Negativa: 1/8,3%<br/>                 Fraca: 9/75%<br/>                 Forte: 2/16,7%<br/>                 Displasia Moderada<br/>                 Negativa: 0/0%<br/>                 Fraca: 2/50%<br/>                 Forte: 2/50%</p> | <p>Expressão de IL-37 no grupo NO, OLK e OSCC: p-value<br/>                 NC vs OLK: p&lt;0,001<br/>                 NC vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 Expressão de IL-37 e grau de displasia: p-value<br/>                 Sem vs ligeira: p&lt;0,001<br/>                 Sem VS Moderada: p&lt;0,001<br/>                 Associação entre IL-37 e achados clínico patológicos: p-value<br/>                 Displasia Epitelial p=0,001</p>   | <p>Os autores encontraram uma diferença no nível de expressão de IL-37 estatisticamente significativa, entre o grupo OLK e OSCC e o grupo de controlo (ambos, p&lt;0,001). Os níveis de expressão de IL-37, no subgrupo sem displasia foram significativamente inferiores, quando comparado com o subgrupo de displasia ligeira e moderada (p&lt;0,001 em ambos).</p>   | <p>A expressão de IL-37 nos grupos OLK e OSCC foi abundante, enquanto que no grupo de controlo foi escassa. A expressão de IL-37b foi positiva no grupo OLK. Estes dados permitiram aos autores sugerirem que a IL-37 pode ser útil na predictibilidade da transformação maligna de leucoplasias, especialmente aquelas que apresentam displasia epitelial</p> |

O papel dos TAM's nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

|                                |   |  |   |   |
|--------------------------------|---|--|---|---|
| <p>(Kouketsu et al., 2019)</p> | <p>Grupo (Valor Médio CD25+ ± D.P): OEPL Grupo (20,69± 17,46)<br/>                 HP: OLK s/diplasia (4,59± 5,69)<br/>                 LD: Baixo grau displasia (20,68±13,32)<br/>                 HD: Alto grau displasia (36,80± 13,88)<br/>                 OSCC (49,76±28,07)<br/>                 Grupo (FOXp3+ Valor médio ± D.P)<br/>                 OEPL Grupo (21,56± 20,96)<br/>                 HP: OLK s/diplasia (5,74± 7,96)<br/>                 LD: Baixo grau displasia (19,55± 14,44)<br/>                 HD: Alto grau displasia (30,08± 23,41)<br/>                 OSCC Grupo (78,29± 63,43)<br/>                 Grupo (Valor médio CD163+ ± D.P)<br/>                 OEPL Grupo (24,38 ± 22,08)<br/>                 HP: OLK s/diplasia (10,57±11,80)<br/>                 LD: Baixo grau displasia (21,81±13,83)<br/>                 HD: Alto grau displasia (40,76±26,51)<br/>                 OSCC Grupo (42,92±18,97)<br/>                 Grupo (valor médio CD204+ ± D.P)<br/>                 OEPL Grupo (20,84±84,94)<br/>                 HP: OLK s/diplasia (3,87±5,60)<br/>                 LD: Baixo Grau displasia (18,73±18,57)<br/>                 HD: Alto grau displasia 39,92±39,41)<br/>                 OSCC Grupo (36,57±17,45)</p> | <p>CD 25+<br/>                 HP vs LD: p&lt;0,05<br/>                 LD vs HD: p&lt;0,05<br/>                 HP vs HD: p&lt;0,001<br/>                 OEPL vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HP vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 LD vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HD vs OSCC: p=0,3833<br/>                 FoxP3+<br/>                 HP vs LD: p&lt;0,05<br/>                 LD vs HD: p&lt;0,05<br/>                 HP vs HD: p&lt;0,001<br/>                 OEPL vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HP vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 LD vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HD vs OSCC: p=0,05<br/>                 CD163+<br/>                 HP vs LD: p&lt;0,05<br/>                 LD vs HD: P&lt;0,005<br/>                 HP vs HD: P&lt;0,001<br/>                 OEPL vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HP vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 LD vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HD vs OSCC: P=0,6320<br/>                 CD204+<br/>                 HP vs LD: p&lt;0,01<br/>                 LD vs HD: p=0,071<br/>                 HP vs HD: P&lt;0,001<br/>                 OEPL vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HP vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 LD vs OSCC: p&lt;0,001<br/>                 HD vs OSCC: p&gt;0,999</p> | <p>CD25+, FoxP3+ e CD163+ e CD204+ encontraram-se substancialmente aumentado no grupo OSCC, por comparação com o grupo OELP (p&lt;0,001). A infiltração de CD25+, FoxP3+, CD163+ e CD204+, encontrou-se significativamente aumentada no grupo HD, por comparação com o grupo HP (p&lt;0,001). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo HD e o grupo OSCC, no que diz respeito a expressão dos marcadores CD163+ e CD204+ (p=0,6320 e p&gt;0,999).</p> | <p>Os macrófagos CD163+ e CD204+ associaram-se significativamente com a transformação maligna, desde uma lesão epitelial precursora (OEPL) até carcinoma oral das células escamosas (OSCC), (CD163+: p&lt;0,05 e CD204+: p&lt;0,01). Os autores reportaram ainda uma associação entre as Treg e os macrófagos M2 com a oncogênese, progressão tumoral e pior prognóstico, considerando assim que estas células desempenham uma importante função na modulação do microambiente tumoral.</p> |
|--------------------------------|---|--|---|---|

O papel dos TAM's nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

|                                |  |  |   |  |
|--------------------------------|--|--|---|--|
| <p>(Shigeoka et al., 2019)</p> | <p>Fatores clínico patológicos:<br/>                 CD163+ baixo/elevado<br/>                 Grau de displasia &lt;leve:1/3<br/>                 Moderado/Severo: 1/9<br/>                 Ki-67<br/>                 2ª camada basal:10/5<br/>                 Camada Basal e/ou superficialmente:2/7<br/>                 CK13<br/>                 Positivo:5/0<br/>                 Perda:4/11<br/>                 Pouco claro:3/1<br/>                 CK17<br/>                 Positivo:2/3<br/>                 Perda:10/9<br/>                 Pouco claro:0/0<br/>                 (N) c/CD206+ baixo/elevado<br/>                 Grau de displasia &lt;Leve:8/6<br/>                 Moderado/Severo:4/6<br/>                 Ki-67<br/>                 2º camada basal:10/5<br/>                 Camada basal e/ou superficialmente :2/7<br/>                 CK13<br/>                 Positivo:3/2<br/>                 Perda:6/9<br/>                 Pouco claro:3/1<br/>                 IL-10 e infiltrado (N) c/ IL-10 baixo/elevado<br/>                 CD 163+ Baixo: 10/2c<br/>                 CD163+ Elevado: 4/8<br/>                 CD206+ Baixo: 7/5<br/>                 CD206+ Elevado: 75<br/>                 FOXP3+ Baixo:10/2<br/>                 FOXP3+ Elevado: 4/8</p> | <p>Associação CD163+ c/ fatores clínicos patológicos<br/>                 Grau de displasia p= 0,001<br/>                 Ki-67: p=0,035<br/>                 CK13: p=0,001<br/>                 CK17: p=0,65</p> <p>Associação CD206+ c/ fatores clínicos patológicos<br/>                 Grau de displasia p= 0,408<br/>                 Ki-67: p=0,035<br/>                 CK13: p=0,407<br/>                 CK17: p=0,132</p> | <p>CD163+, CD204+ e CD06+ foram detetadas em todas as amostras de leucoplasias linguais. A expressão de CD163+ associou-se significativamente com o grau de displasia. A expressão de IL-10 correlacionou-se positivamente e significativamente com a expressão de Tregs (p=0,013) e com a expressão de CD163+ (p=0,013).</p>   | <p>Os autores levantaram a possibilidade dos macrófagos desempenharem uma função de adesão às células cancerígenas, após a quebra da membrana basal, o que induziria a aquisição de um fenótipo M2, mantendo assim um microambiente tumoral protumorigénico e anti-inflamatório.</p> |
| <p>(Shigeoka et al.,2020)</p>  | <p>Histopatologia (N)<br/>                 Grau de Displasia Grupo D-A (n=17)<br/>                 Baixo: 7<br/>                 Elevado: 10<br/>                 Grupo D-D (n=9)<br/>                 Baixo: 1<br/>                 Elevado: 8<br/>                 Nº sub-epitelial CD163 (valor médio + D.P)<br/>                 D-A Grupo 15,55 ± 10,17<br/>                 D-D Grupo 16,96 ± 13,57<br/>                 N sub-epitelial CD163+ (valor médio + D.P)<br/>                 D-A Grupo 1,98 ± 3,13<br/>                 D-D Grupo 7,04 ± 6,11</p>  | <p>Histopatologia<br/>                 Grau de Displasia p=0,114<br/>                 Ki-67: p=0,247<br/>                 CK13: p=0,474<br/>                 CK17: p=0,157<br/>                 Nº Sub-epitelial de CD163+: p=0,767<br/>                 Nº intra-epitelial de CD163+: p=0,042</p>   | <p>O número de CD163+ intra-epitelial foi superior no grupo D-D, em comparação com o grupo D-A (p=0,42), ao passo que o número de CD163+ localizados sub-epitelialmente, não diferiu significativamente entre os dois grupos (p=0,767). A análise após a excisão total, revelou, no grupo D-A uma escassa expressão de CD163+ intraepiteliais, ao passo que, no grupo D-D, os macrófagos CD163+ encontravam-se mais expressos entre as células tumorais, do que nas margens peri-lesionais.</p> | <p>Os autores sugeriram que a utilização isolada de biópsia nas leucoplasias linguais, poderá conduzir a um subdiagnóstico, sugerindo assim a utilização de anti-CD163, com o objetivo de quantificar a expressão Intra-epitelial destes macrófagos.</p>                             |

|                                  |  |   |  |  |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| <p>Weber <i>et al.</i>, 2020</p> | <p>CD68+ (cells/mm2) Valor médio (DP)<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 Grupo 1: Transforming OLP :16 cells/mm2 (69)<br/>                 Grupo 2: Non-transforming OLP: 8 cells/mm2 (21)<br/>                 Grupo 3: OSCC:102 cells/mm2 (128)<br/>                 Grupo 4: Controlo:5 cells/mm2 (10)<br/>                 Sub-epitelial compartimento<br/>                 G.1 :172 cells/mm2 (237)<br/>                 G.2: 52cells/mm2 (114)<br/>                 G.3 :185 cells/mm2 (205)<br/>                 G.4:76cells/mm2 (65)<br/>                 CD11c+ (cells/mm2) valor médio (DP)<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1 :10 cells/mm2 (71)<br/>                 G.2: 2 cells/mm2 (12)<br/>                 G.3:57 cells/mm2 (124)<br/>                 G.4: 5 cells/mm2 (26)<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 :39 cells/mm2 (94)<br/>                 G.2: 19 cells/mm2 (91)<br/>                 G.3:124 cells/mm2 (214)<br/>                 G.4: 11 cells/mm2 (19)<br/>                 CD163+ (cells/mm2) valor médio (DP)<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1 :5 cells/mm2 (29)<br/>                 G.2 OLP: 0 cells/mm2 (7)<br/>                 G.3: 85 cells/mm2 (126)<br/>                 G.4: 2 cells/mm2 (11)<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 :138 cells/mm2 (145)<br/>                 G.2 OLP: 122 cells/mm2 (119)<br/>                 G.3 :418 cells/mm2 (241)<br/>                 G.4:64 cells/mm2 (96)<br/>                 Rácio M1/M2 em Ep &amp; SubEp<br/>                 CD163+/CD68 ratio<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1: 0,27 (0,70)<br/>                 G.2: 0,00 (2,20)<br/>                 G.3:0,72 (4,48)<br/>                 G.4: 0,29 (1,67)<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 :0,62 (1,06)<br/>                 G.2: 1,63 (2,29)<br/>                 G.3:2,08 (3,72)<br/>                 G.4: 0,75 (1,56)<br/>                 CD11c/CD68 ratio<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1: 0,32 (2,09)<br/>                 G.2: 0,12 (0,81)<br/>                 G.3:0,48 (7,44)<br/>                 G.4: 0,68(3,76)<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 :0,12 (0,39)<br/>                 G.2: 0,24 (0,50)<br/>                 G.3:0,65 (0,85)<br/>                 G.4: 0,07 (0,18)<br/>                 CD163/CD11c<br/>                 * (continua na página seguinte) *</p> | <p>CD68+ Epitelial<br/>                 G.1 vs.2: p= 0.005<br/>                 G.1 vs.3: p&lt; 0.001<br/>                 G.1 vs 4: p&lt;0.001 0<br/>                 G.2 vs 4: p=0.082<br/>                 G.3 vs 4: p&lt; 0.001<br/>                 G.2 vs.3: p&lt; 0.001<br/>                 CD68+ Sub-epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p &lt; 0.001<br/>                 G.1 vs. 3: p= 0.960<br/>                 G.1 vs. 4: p&lt; 0.001<br/>                 G.2 vs. 4: p =0.192<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt; 0.001<br/>                 G.2 vs. 3: p &lt; 0.001<br/>                 CD11c Epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p&lt;0.001<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0,113<br/>                 G.2 vs. 4: p=0,014<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 CD11c Sub-epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p=0,036<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 4: p=0,006<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 CD163 Epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0,065<br/>                 G.2 vs. 4: p=0,012<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 CD163 Sub-epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p=0,0664<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0,014<br/>                 G.2 vs. 4: p=0,051<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 Rácio CD163+/CD68<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p=0.009<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0.001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0.644<br/>                 G.2 vs. 4: p=0.230<br/>                 G.3 vs. 4: p=0.014<br/>                 G.2 vs. 3: p&lt;0.001<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p &lt; 0.001<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt; 0.001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0.452<br/>                 G.2 vs. 4: p=0.007<br/>                 G.3 vs. 4: p=0.002<br/>                 G.2 vs. 3: p=0.665<br/>                 CD11C/CD68<br/>                 Compartmento Epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p=0,272<br/>                 G.1 vs. 3: p=0,269<br/>                 G.1 vs. 4: p=0,064<br/>                 G.2 vs. 4: p=0,007<br/>                 G.3 vs. 4: p=0,300<br/>                 G.2 vs. 3: p=0,024<br/>                 Compartmento Sub-epitelial<br/>                 G.1 vs. 2: p=0,060<br/>                 G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>                 G.1 vs. 4: p=0,025<br/>                 G.2 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>                 G.2 vs. 3: p=0,013<br/>                 *(continua na página seguinte) *<br/>                 CD163/CD11c</p> | <p>A análise aos 3 biomarcadores (anti-CD68, anti-CD11 anti-CD163), demonstrou uma maior infiltração epitelial no grupo onde se verificou transformação maligna das leucoplasias, em comparação com o grupo de leucoplasias onde não se verificou qualquer alteração da benignidade (p=0,05, p&lt;0,001 e p&lt;0,001, respetivamente). No compartimento sub-epitelial, os macrófagos CD68+ encontravam-se significativamente aumentado, por comparação com o grupo de controlo (p&lt;0,001). Contrariamente, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de controlo e grupo de leucoplasias sem transformação maligna (p=0,192). A análise à polarização no microambiente tumoral, detetou um ambiente pró-tumorogénico (CD163/CD68 e CD163/CD11c) no grupo de leucoplasias que sofreram transformação maligna, por comparação com o grupo de leucoplasias que se mantiveram sem alterações (p=0,009 e p=0,007). A análise estatística produzida, demonstrou que, no grupo de leucoplasias que sofreram transformação maligna, 82% das amostras demonstrados valores positivos de infiltração de CD68 + no compartimento epitelial e 73% no compartimento sub-epitelial. Contrariamente, no grupo de leucoplasias no qual não ocorreu qualquer alteração, apenas 52% das amostras demonstrou um valor positivo de infiltração de CD68+ no compartimento epitelial e 28% no compartimento sub-epitelial. Relativamente à infiltração de CD163+, no grupo de leucoplasias com transformação maligna, 79,5% das amostras demonstraram valores positivos de infiltração no compartimento epitelial.</p> | <p>A sobre expressão de CD68+ no compartimento epitelial e sub-epitelial associou-se fortemente com a transformação maligna a 5 anos (p=0,003 e p&lt;0,001, respetivamente). A sobre expressão epitelial de CD163+ também se associou significativamente com a transformação maligna a 5 anos de leucoplasias (p=0,01). Mediante estes dados, os autores que estes marcadores poderiam ser utilizados na avaliação histológica de leucoplasias orais, com o intuito de realizar uma classificação binária das lesões, como positivas (aquelas onde a transformação maligna seria mais provável de acontecer) e negativas (aquelas que apresentavam menor probabilidade de sofrerem transformação maligna). A utilização de apenas um destes marcadores permitiria realizar esta estratificação com uma sensibilidade de 72% e especificidade de até 73,5%, segundo os autores.</p> |
|----------------------------------|--|---|--|--|

O papel dos TAM's nas lesões orais potencialmente malignas-Revisão Sistemática

|                      |  |   |   |   |
|----------------------|--|---|---|---|
|                      | <p>Compartimento Epitelial<br/>G.1: 0,39 (0,84)<br/>G.2: 0,00 (0,82)<br/>G.3:1,21 (7,06)<br/>G.4: 0,26 (5,93)</p> <p>Compartimento Sub-epitelial<br/>G.1: 2,43 (6,00)<br/>G.2: 3,62 (10,77)<br/>G.3:3,62 (11,03)<br/>G.4: 8,14 (20,21)</p>   | <p>Compartimento Epitelial<br/>G.1 vs. 2: p=0,007<br/>G.1 vs. 3: p&lt;0,001<br/>G.1 vs. 4: p=0,352<br/>G.2 vs. 4: p=0,097<br/>G.3 vs. 4: p&lt;0,001<br/>G.2 vs. 3: p&lt;0,001</p> <p>Compartimento Sub-epitelial<br/>G.1 vs. 2: p=0,102<br/>G.1 vs. 3: p=0,546<br/>G.1 vs. 4: p=0,005<br/>G.2 vs. 4: p=0,259<br/>G.3 vs. 4: p=0,020<br/>G.2 vs. 3: p=0,233</p>  |   |   |
| Ferrise et al., 2021 | <p>Contagem de MØ ± (D.P)<br/>Lesões Liquenoides Oraís (OLL)<br/>CD68+ Intra-epitelial<br/>Padrão Erosivo 8,29 ± 2,64<br/>Padrão Reticular: 10,24 ± 2,50<br/>CD68+ Sub-epitelial<br/>Padrão Erosivo 44,31 ± 12,32<br/>Padrão Reticular: 68,24 ± 10,10<br/>CD163+ Intra-epitelial<br/>Padrão Erosivo 7,47 ± 4,53<br/>Padrão Reticular: 13,84 ± 4,55<br/>CD163+ Sub-epitelial<br/>Padrão Erosivo 70,52 ± 15,41<br/>Padrão Reticular: 79,48 ± 21,60<br/>Líquen Plano Oral (OLP)<br/>CD68+ Intra-epitelial<br/>Padrão Erosivo 0,69 ± 0,44<br/>Padrão Reticular: 0,80 ± 0,50<br/>CD68+ Sub-epitelial<br/>Padrão Erosivo 17,54 ± 10,37<br/>Padrão Reticular: 25,32 ± 18,56<br/>CD163+ Intra-epitelial<br/>Padrão Erosivo 2,11 ± 2,11<br/>Padrão Reticular: 8,56 ± 7,83<br/>CD163+ Sub-epitelial<br/>Padrão Erosivo 46,77 ± 24,92<br/>Padrão Reticular: 56,92 ± 28,93</p> | <p>Variantes clínicas e infiltração de MØ<br/>Grupo OLL<br/>CD68+ Intra-epitelial: p=0,6167<br/>CD68+ Sub-epitelial: p=0,1982<br/>CD163+ Intra-epitelial: p=0,1073<br/>CD163+ Sub-epitelial: p=0,7375<br/>Grupo OLP<br/>CD68 intra-epitelial: p=0,9353<br/>CD68 Sub-epitelial: p=0,8075<br/>CD163 Intra-epitelial: p=0,4649<br/>CD163 Sub-epitelial: p=0,8075<br/>Regressão Linear: contagem de macrófagos, grupos OLP e OLL<br/>CD68 (y) vs CD 163 (x): p&lt;0,0001<br/>CD163 (y) vs CD68 (x): p&lt;0,0001<br/>OLL<br/>CD68 (y) vs CD 163 (x): p&lt;0,0001<br/>CD163 (y) vs CD68 (x): p&lt;0,0001<br/>Post-test Tukey<br/>Células sub-epiteliais marcadas positivamente<br/>OIFH vs OLP: p=0,045<br/>OLP vs OLL: p=0,001</p> | <p>O grupo OLP, foi aquele onde se verificou uma maior expressão relativa de células CD68+ e CD163+. O valor absoluto mais elevado de CD68+, foi encontrado no grupo de controlo. Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a densidade de CD68+ e CD163+ e as variantes clínicas de OLP e OLL. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre a deteção de CD163 e CD68, p&lt;0,0001. A análise estatística demonstrou um valor de r no grupo OLP e no grupo OLL de 0,9525 e 0,9808. Este coeficiente traduz uma associação forte entre as variáveis.</p> | <p>Não foram encontradas diferenças significativas de CD163+ e CD68+ entre os grupos OLL e OLP. Com base nestes resultados, os autores sugeriram que os macrófagos CD68+ podem associar-se a uma resposta imune de fase aguda, enquanto que os macrófagos CD163+, podem associar-se à inflamação crónica. Da análise estatística, conclui-se que a presença de CD68+ e CD163+, aumenta de forma direta e positiva, o que significa que, a presença de células pró-inflamatórias, CD68+, não reduz diretamente a presença de células anti-inflamatórias.</p> |

|                         |   |  |   |   |
|-------------------------|---|--|---|---|
| <p>Gan et al., 2022</p> | <p>Padrão infiltrado inflamatório<br/>Grupo de controlo<br/>Ausência:43%<br/>Apenas no estroma: 48%<br/>Epitelial c/origem no estroma:9%<br/>Leucoplasia s/displasia (NDL)<br/>Ausência:85%<br/>Apenas no estroma: 15%<br/>Epitelial c/origem no estroma:0%<br/>Displasia ligeira<br/>Ausência:56%<br/>Apenas no estroma: 25%<br/>Epitelial c/origem no estroma: 19%<br/>Displasia moderada-severa<br/>Ausência:9%<br/>Apenas no estroma: 11%<br/>Epitelial c/origem no estroma:80%<br/>OSCC<br/>Ausência:0%<br/>Apenas no estroma: 17%<br/>Epitelial c/origem no estroma:83%<br/>Fração relativa Mieloide/Linfoide<br/>Grupo de controlo<br/>±60% Fração mioelide<br/>± Fração linfoide<br/>Displasia moderada-severa<br/>±30% Fração mioelide<br/>±70% Fração linfoide<br/>OSCC<br/>±30% Fração mioelide<br/>±70% Fração linfoide</p> | <p>Presença de infiltrado epitelial em comparação com NDL e Displasia ligeira:<br/>Displasia moderada-severa:<br/>p&lt;0,001<br/>OSCC: p&lt;0,001<br/>Fração Mieloide em comparação com grupo de controlo:<br/>Displasia moderada-severa:<br/>p&lt;0,001<br/>OSCC: p=0,026</p> | <p>O grupo de lesões com displasia moderada-severa e o grupo OSCC demonstrou significativamente percentagens superiores da presença de infiltrado inflamatório no compartimento epitelial (p&lt;0,001, ambos).<br/>A presença crescente da fração linfoide também se verificou com o aumento do grau de displasia, especialmente devido à presença crescente de células Treg (p=0,033).</p> | <p>Com o decorrer do processo de carcinogénese, parece existir uma invasão do compartimento epitelial por parte do infiltrado que se encontrava restrito ao compartimento sub-epitelial.<br/>Adicionalmente, a presença crescente de células Treg FoxP3+ pode limitar a função citotóxica das células T CD8+.</p> |
|-------------------------|---|--|---|---|

#### IV. DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática, realçam a importância do papel dos MØ associados ao tumor (TAM's) na transformação maligna das LOPM, especialmente nas leucoplasias orais, para OSCC. A indução fenotípica dos MØ correlacionou-se com alterações histológicas e com a expressão de citocinas e mediadores inflamatórios.

Em todos os estudos incluídos, a presença de M2 CD163+ correlacionou-se positivamente com a lesão, comparativamente ao grupo de controlo. Nas LOPM estes MØ foram identificados, essencialmente, no estroma sub-epitelial, abaixo da membrana basal. Adicionalmente, os trabalhos de (Ye *et al.*, 2016) e (Kouketsu *et al.*, 2019) demonstram contagens de CD163+ crescentes, desde o grupo de controlo, até ao grupo OSCC, sendo a contagem neste último grupo semelhante ao grupo constituído por leucoplasias de alto risco/alto grau de displasia. Estes dados sugestivos da existência de

uma correlação positiva entre a contagem de CD163+ e progressão das LOPM para OSCC- carcinogénese- vão de encontro a outros estudos, nos quais foram relatados resultados semelhantes, nomeadamente no estudo de (Yuan *et al.*, 2015), onde os autores demonstram que, na progressão do cancro do pulmão, os MØ e M2, promovem o crescimento e a invasão tumoral.

Paralelamente, ficou demonstrado no trabalho de (Weber *et al.*, 2020) o predomínio de um ambiente pró-tumorogénico no grupo de leucoplasias com transformação maligna a 5 anos, sobre o grupo de leucoplasias sem transformação maligna (CD163+/CD11c+: p=0,007; CD163+/CD68+: p=0,009), sugerindo que, este *immunosuppressive-shift*, é uma condição necessária para que a carcinogénese ocorra e exista transformação maligna das leucoplasias. Estes resultados encontram reflexo em literatura mais recente, nomeadamente no trabalho de (Roelands *et al.*, 2023), onde os autores reportaram também uma inversão do ambiente pró-inflamatório, para um ambiente anti-inflamatório e pró-tumorogénico dominado pelos M2 CD204+, no processo de carcinogénese do cancro colorretal.

Desde logo, a deteção crescente de macrófagos M2 no estroma sub-epitelial ao longo do processo de displasia, condiciona o microambiente tumoral imunitário pela secreção de interleucinas anti-inflamatórias. No estudo de (Lin *et al.*, 2016), foi possível verificar um aumento da expressão de IL-37+ desde o grupo de controlo até ao grupo OSCC. A IL-37, conhecida por induzir um fenótipo M2 aos MØ (Su and Tao, 2021), foi encontrada associada ao grau de displasia (p=0,001). Complementarmente, o trabalho de (Sun *et al.*, 2016) associou a IL-4 a graus de displasia crescentes (p<0,0001), enquanto que IFN- $\gamma$ , demonstrou expressões decrescentes em graus de displasia crescentes, apresentando o valor mais baixo no grupo OSCC. A IL-4 é uma interleucina imunossupressora que induz a ativação das células das células T em Th2, enquanto o IFN- $\gamma$ + tem sido associado a uma importante função indutora. da imunidade inata em tumores sólidos (Lasfar *et al.*, 2016).

Adicionalmente, o trabalho de (Shigeoka *et al.*, 2019), demonstrou uma correlação positiva entre a expressão de IL-10+ e a infiltração de CD163+ e FoxP3+, enfatizando assim os resultados reportados nos trabalhos de (Kouketsu *et al.*, 2019) e (Sun *et al.*, 2016), onde ficou demonstrado que as Treg FoxP3+ não só se associaram com graus de displasia crescentes (ambos p<0,001), como, neste último trabalho, os autores

verificaram ainda um rácio de CD4+/FoxP3+ crescente ao longo do processo de displasia (p=0,019).

As células Treg FoxP3+, desempenham importantes funções de supressão da resposta antitumoral (Sakaguchi *et al.*, 2008), sendo consideradas um mediador central do escape imunitário realizado pelo tumor (Hu, Li and Wang, 2017). Nesta revisão, contrariamente aos TAM's, estas foram detetadas no compartimento intra-epitelial das lesões leucoplásicas. Estes achados vão em linha com o estudo de (Lequerica-Fernández *et al.*, 2021), no qual os autores encontraram uma associação significativa entre a expressão de FoxP3+ no compartimento intra-epitelial de OSCC e a expressão de podoplanina (PDPN). Por sua vez, a expressão de PDPN nas leucoplasias orais é considerada um biomarcador importante na determinação do risco de transformação maligna de leucoplasias orais (de Vicente *et al.*, 2013).

Estes dados colocam os TAM's como pivôs do microambiente imunitário, uma vez que, não só atuam como fatores pró-tumorais e angiogénicos diretos, pela aquisição do fenótipo M2, mas também condicionam, indiretamente, todo o microambiente a adquirir uma natureza anti-inflamatória pelas citocinas que secretam e pelas interações que mantêm com as células epiteliais (Ai *et al.*, 2017; Shigeoka *et al.*, 2021; Deng *et al.*, 2022), facilitando assim a transformação maligna das leucoplasias em OSCC.

Relativamente ao líquen plano oral e às lesões liquenoides, apenas um número reduzido de Tregs FoxP3+ foi detetado em ambas as formas clínicas, hiperqueratóticas e erosivas (Vered *et al.*, 2013). Adicionalmente, o estudo de (Ferrisse *et al.*, 2021), demonstrou infiltrações semelhantes de CD163+ nos grupos OLP e OLL, no entanto, o número de CD68+ foi estatisticamente diferente, e superior, no grupo OLL.

Estes macrófagos, no estudo de (Sun *et al.*, 2016) e (Vered *et al.*, 2013) foram considerados maioritariamente M1, pró-inflamatórios, e associaram-se com a deteção de CD4+, T CD8+, Th17 e FoxP3+. A conjugação dos resultados demonstram que os M1 CD68+, são iminentemente pró-inflamatórios. No estudo de (Sun *et al.*, 2016), os linfócitos T CD4+ e os macrófagos CD68+ foram, proporcionalmente, os maiores constituintes do infiltrado inflamatório. Este resultado vai de encontro à literatura já existente, que indica que a ativação de linfócitos T CD4+ e T CD8+ induz a expressão de IFN- $\gamma$  (Pietschke *et al.*, 2021). A expressão de IFN- $\gamma$  promove a ativação dos macrófagos, pela via clássica, (Wu *et al.*, 2014), levando a que estes assumam um

fenótipo M1 e secretam citocinas pró-inflamatórias. Este papel dos linfócitos T CD4+, perpetuadores da inflamação no microambiente imunitário das lesões de líquen plano oral, fazem com que esta doença crónica inflamatória, seja considerada mediada por linfócitos T (Wang et al., 2016).

A presença de linfócitos T CD8+ leva à produção de moléculas citotóxicas, como é o caso da perforina e da granzima, (Lage *et al.*, 2011), que, ativando a via das caspases, promovem a apoptose dos queratinócitos, levando assim ao aparecimento dos corpos apoptóticos-colóides. (Kurago, 2016), adicionalmente, as metaloproteínases produzidas pelas células T parecem danificar a membrana basal (Zhao *et al.*, 2002), abrindo potencialmente caminho à interação por contacto das células do infiltrado inflamatório com as células do epitélio, iniciando possivelmente um processo de transformação maligna.

De forma geral, os macrófagos, no microambiente imunitário do líquen plano oral possuem um papel secundário, sendo recrutados e polarizados pelas citocinas pró-inflamatórias secretadas pelas células T CD4+ que são o principal constituinte do infiltrado. Ainda assim, numa fase posterior, os macrófagos parecem contribuir para a sustentação do microambiente pró-inflamatório, especialmente pela secreção de IL-23 que promove a manutenção e indução de células CD4+ Th17, produtoras de citocinas pró-inflamatórias.

O estudo de (Ferrisse *et al.*, 2021), demonstrou ainda uma correlação entre a densidade de CD163+ e CD68+ nas lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides. ( $R^2=0,9076$  e  $R^2=0,9622$ ), estes resultados demonstram que o aumento da infiltração de macrófagos CD68+, pró-inflamatórios, não promove uma diminuição da infiltração de macrófagos CD163+, pelo contrário, estas são variáveis que crescem positivamente e diretamente. Adicionalmente, os autores demonstraram que esta relação de dependência para a progressão da lesão é estatisticamente superior nas lesões liquenoides do que nas lesões de líquen plano oral, sugerindo assim uma potencial interação entre macrófagos fenotipicamente opostos.

## **V. CONCLUSÃO**

Pela presente revisão sistemática conclui-se que os macrófagos, no microambiente imunitário das leucoplasias orais, desempenham um papel modulador das restantes linhagens celulares, criando um microambiente permissivo e, potencialmente, favorecedor da carcinogénese oral.

No líquen plano oral, o papel dos macrófagos parece estar iminente relacionado e condicionado pela ação das células T, o maior constituinte do microambiente imunitário e mediador da condição crónica e inflamatória da doença. Os macrófagos não se associaram ainda com nenhuma das formas/padrões clínicos da doença.

### **1. Implicações Clínicas**

A realização da marcação imuno-histoquímica dos macrófagos poderá ser útil, como complemento do exame histológico para determinação do grau de displasia. A utilização dos macrófagos como biomarcadores, poderá favorecer uma estratificação do risco de transformação maligna das leucoplasias de forma individualizada, tendo por base o microambiente imunitário de cada lesão, mitigando as desvantagens associadas à estratificação baseado no grau de displasia, hoje considerado método *gold-standard*.

### **2. Perspetivas Futuras**

O papel dos macrófagos no microambiente de outras lesões orais potencialmente malignas deve ser investigado, pelos resultados promissores demonstrados nas leucoplasias orais.

## VI. BIBLIOGRAFIA

Abbey, L. M. *et al.* (1995). Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 80(2), pp. 188–191.

Aghbari, S. M. H. *et al.* (2017). Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*, 68, pp. 92–102.

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

Ai, R. *et al.* (2017). Microenvironmental regulation of the progression of oral potentially malignant disorders towards malignancy. *ONCOTARGET*, 8(46), pp. 81617–81635.

Allavena, P. *et al.* (2008). The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 66(1), pp. 1–9.

Alrashdan, M. S., Cirillo, N. and McCullough, M. (2016). Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research*, 308(8), pp. 539–551.

Bertani, F. R. *et al.* (2017). Classification of M1/M2-polarized human macrophages by label-free hyperspectral reflectance confocal microscopy and multivariate analysis. *Scientific Reports*, 7(1), p. 8965.

Boutillier, A. J. and Elsawa, S. F. (2021). Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), p. 6995.

Carrard, V. C. and van der Waal, I. (2018). A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. *Medicina Oral S.L*, 23(1), p. e59.

D. J, B. *et al.* (2003). Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31(4), pp. 300–305.

Deng, S. *et al.* (2022). Microenvironment in Oral Potentially Malignant Disorders: Multi-Dimensional Characteristics and Mechanisms of Carcinogenesis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES*, 23(16), p. 8940.

Eccles, K. *et al.* (2022). Oral potentially malignant disorders: advice on management in primary care. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*. *EDP Sciences*, 28(3), p. 36.

Ferrisse, T. M. T. M. *et al.* (2021). The role of CD68+ and CD163+ macrophages in immunopathogenesis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Immunobiology*. *Oral Medicine, Department of Diagnosis and Surgery, São Paulo State University*

- (UNESP), School of Dentistry, Araraquara, São Paulo, Brazil. Electronic address: tuliomferrisse@gmail.com.: Elsevier, 226(3), p. 152072.
- Fleskens, S. and Slootweg, P. (2009). Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head & Neck Oncology*, 1(1), p. 11.
- Gan, C. P. *et al.* (2022). Transcriptional analysis highlights three distinct immune profiles of high-risk oral epithelial dysplasia. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A., 13.
- Ganesh, D. *et al.* (2018). Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Research*. International Institute of Anticancer Research, 38(6), pp. 3223–3229.
- Hu, G., Li, Z. and Wang, S. (2017). Tumor-infiltrating FoxP3+ Tregs predict favorable outcome in colorectal cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8(43), pp. 75361–75371.
- Ismail, S. B., Kumar, S. K. S. and Zain, R. B. (2007). Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*, 49(2), pp. 89–106.
- Jaguin, M. *et al.* (2013). Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin. *Cellular Immunology*, 281(1), pp. 51–61.
- Karabulut, A. *et al.* (1995). Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 24(5), pp. 198–200.
- Kawane, K. *et al.* (2001). Requirement of DNase II for Definitive Erythropoiesis in the Mouse Fetal Liver. *Science*, 292(5521), pp. 1546–1549.
- Kouketsu, A. *et al.* (2019). Regulatory T cells and M2-polarized tumour-associated macrophages are associated with the oncogenesis and progression of oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg, 48(10), pp. 1279–1288.
- Kurago, Z. B. (2016). Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), pp. 72–80.
- Lage, D. *et al.* (2011). Perforin and granzyme B expression in oral and cutaneous lichen planus - a comparative study. *Journal of Cutaneous Pathology*, 38(12), pp. 973–978.
- Landini, G. *et al.* (2014). The reported rates of transformation of oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 26(2), pp. 213–220.
- Lasfar, A. *et al.* (2016). IFN- $\lambda$ : A New Inducer of Local Immunity against Cancer and Infections. *Frontiers in Immunology*, 7.

- Lequerica-Fernández, P. *et al.* (2021). Prognostic Relevance of CD4+, CD8+ and FOXP3+ TILs in Oral Squamous Cell Carcinoma and Correlations with PD-L1 and Cancer Stem Cell Markers. *Biomedicines*, 9(6), p. 653.
- Lin, L. *et al.* (2016). Interleukin-37 expression and its potential role in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*. Nature Publishing Group, 6(May), pp. 1–10.
- Lopez-Yrigoyen, M., Cassetta, L. and Pollard, J. W. (2021). Macrophage targeting in cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd, 1499(1), pp. 18–41.
- Moola, S. *et al.* (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. in Aromataris, E. and Munn, Z. (eds.) *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI.
- Mori, K. *et al.* (2015). Tumor-associated macrophages in oral premalignant lesions coexpress CD163 and STAT1 in a Th1-dominated microenvironment. *BMC Cancer*. BMC Cancer, 15(1), pp. 1–11.
- Mosser, D. M. and Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), pp. 958–969.
- Nadeau, C. and Kerr, A. R. (2018). Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dental clinics of North America*. Dent Clin North Am, 62(1), pp. 1–27.
- Pietschke, K. *et al.* (2021). The inflammation in cutaneous lichen planus is dominated by IFN- $\gamma$  and IL-21—A basis for therapeutic JAK1 inhibition. *Experimental Dermatology*, 30(2), pp. 262–270.
- Reibel, J., Gale, N. and Hille, J. (2017). WHO classification of tumours of the head and neck. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*.
- Rivera, C. *et al.* (2017). Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncology*, 72, pp. 38–47.
- Roelands, J. *et al.* (2023). Transcriptomic and immunophenotypic profiling reveals molecular and immunological hallmarks of colorectal cancer tumourigenesis. *Gut*, 72(7), pp. 1326–1339.
- Sakaguchi, S. *et al.* (2008). Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell*, 133(5), pp. 775–787.
- Seoane, J. *et al.* (2012). Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*. John Wiley & Sons, Ltd, 37(2), pp. 99–106.
- Shamseer, L. *et al.* (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, 349(jan02 1), pp. g7647–g7647.

- Shapouri-Moghaddam, A. *et al.* (2018). Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*, 233(9), pp. 6425–6440.
- Shen, ZY. *et al.* (2012). A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, pp. e943–e947.
- Shigeoka, M. *et al.* (2019). CD163+ macrophages infiltration correlates with the immunosuppressive cytokine interleukin 10 expression in tongue leukoplakia. *Clinical and experimental dental research*. Wiley-Blackwell, 5(6), pp. 627–637.
- Shigeoka, M. *et al.* (2020). Intraepithelial CD163+ macrophages in tongue leukoplakia biopsy: A promising tool for cancer screening. *Oral Diseases*, 26(3), pp. 527–536.
- Shigeoka, M. *et al.* (2021). Alteration of Macrophage Infiltrating Compartment: A Novel View on Oral Carcinogenesis. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. Division of Pathology, Department of Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.: S. Karger, 88(5), pp. 327–337.
- Stöger, J. L. *et al.* (2012). Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 225(2), pp. 461–468.
- Su, Z. and Tao, X. (2021). Current Understanding of IL-37 in Human Health and Disease. *Frontiers in Immunology*, 12.
- Sun, Y. *et al.* (2016). Immunosuppression Induced by Chronic Inflammation and the Progression to Oral Squamous Cell Carcinoma. *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation, 2016.
- Vail, M., Robinson, S. and Condon, H. (2020). Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 33(11), pp. 14–18.
- Vered, M. *et al.* (2013). Inflammatory cells of immunosuppressive phenotypes in oral lichen planus have a proinflammatory pattern of expression and are associated with clinical parameters. *Clinical Oral Investigations*, 17(5), pp. 1365–1373.
- de Vicente, J. C. *et al.* (2013). Podoplanin expression in oral leukoplakia: Tumorigenic role. *Oral Oncology*, 49(6), pp. 598–603.
- Wang, H. *et al.* (2016). Role of distinct CD4+ T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(6), pp. 385–393.
- Wang, N., Liang, H. and Zen, K. (2014). Molecular mechanisms that influence the macrophage M1–M2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*, 5.
- Warnakulasuriya, S. *et al.* (2021). 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 Diseases*. John Wiley & Sons, Ltd, 27(8), pp. 1862–1880.

- Warnakulasuriya, S. and Ariyawardana, A. (2016). Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. J Oral Pathol Med, 45(3), pp. 155–166.
- Warnakulasuriya, S. and Kerr, A. R. (2021). Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Journal of Dental Research*. SAGE Publications, 100(12), p. 1313.
- Weber, M. *et al.* (2020). Malignant transformation of oral leukoplakia is associated with macrophage polarization. *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central, 18(1), pp. 1–18.
- Wu, C. *et al.* (2014). IFN- $\gamma$  Primes Macrophage Activation by Increasing Phosphatase and Tensin Homolog via Downregulation of miR-3473b. *The Journal of Immunology*, 193(6), pp. 3036–3044.
- Wynn, T. A., Chawla, A. and Pollard, J. W. (2013). Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 496(7446), pp. 445–455.
- Xu, N. *et al.* (2017). Spared Nerve Injury Increases the Expression of Microglia M1 Markers in the Prefrontal Cortex of Rats and Provokes Depression-Like Behaviors. *Frontiers in Neuroscience*, 11.
- Ye, X. *et al.* (2016). Signal regulatory protein  $\alpha$  associated with the progression of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma regulates phenotype switch of macrophages. *Oncotarget*, 7(49), pp. 81305–81321.
- Yuan, A. *et al.* (2015). Opposite Effects of M1 and M2 Macrophage Subtypes on Lung Cancer Progression. *Scientific Reports*, 5(1), p. 14273.
- Zanoni, D. K. *et al.* (2019). Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015). *Oral oncology*. NIH Public Access, 90, p. 115.
- Zhao, Z. Z. *et al.* (2002). Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 31(4), pp. 189–195.

ANEXOS

Anexo 1. *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies.*



**JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

|   | Yes                      | No                       | Unclear                  | Not applicable           |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were confounding factors identified?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Was appropriate statistical analysis used?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

Anexo 2. *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Analytical Cross Sectional Studies.*



**JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

|   | Yes                      | No                       | Unclear                  | Not applicable           |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the study subjects and the setting described in detail?             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were confounding factors identified?                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were strategies to deal with confounding factors stated?                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was appropriate statistical analysis used?                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---



Anexo 4. Publicação do *Abstract* dos resultados preliminares da revisão sistemática na revista indexada *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*.

XVII CONGRESO SEMO Y XVIII REUNIÓN AIPMB  
25-27 Mayo 2023

**P42**

**MANIFESTACIONES EN BOCA PERSISTENTES TRAS LA ACROMEGALIA: CASO CLÍNICO**

*Jiménez Y, Bagán L, Margaix M, Gavaldá C, Sarrión MG, Bagán JV.*

*Universidad de Valencia. Facultad de Medicina i Odontología.*

**Introducción:** La acromegalia es un síndrome clínico producido por una hipersecreción de hormona del crecimiento (Somatotropina) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en adultos.

Se manifiesta con un excesivo crecimiento de las partes distales del cuerpo que modifica la morfología general, especialmente la cara, manos y pies afectando tanto al hueso como a los tejidos blandos. Las manifestaciones orales y faciales son diagnósticas de la enfermedad. La causa más frecuente es un adenoma hipofisario.

Como es de instauración insidiosa en la mayoría de los casos se retrasa su diagnóstico y las alteraciones óseas observadas no regresan tras el tratamiento de la enfermedad, pero sí puede apreciarse cierta regresión en los tejidos blandos y vísceras.

**Caso Clínico:** Presentamos un caso clínico de una mujer con antecedente de acromegalia por adenoma hipofisario intervenido quirúrgicamente hace 18 años y mostramos las alteraciones en boca que persisten tras el tratamiento de la enfermedad.

Acudió a la clínica por enfermedad periodontal, y en la exploración observamos prognatismo y diastemas. El estudio radiográfico mostró hiper cementosis radicular, elongación de procesos coronoides, cóndilos, apófisis estiloides y osificación del ligamento estilohioideo.

**P43**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA TERAPIA FOTODINÁMICA EN EL LIQUEN PLANO ORAL**

*Rodríguez Agudo C, Ruiz Roca JA, López Jornet P, Gomez García P.*

*Departamento Medicina Oral. Facultad Odontología. Universidad de Murcia.*

**Introducción:** El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica de etiología desconocida y naturaleza autoinmune mediada por disfunción de las células T. El LPO afecta con mayor frecuencia a la mucosa yugal, la lengua y la encía pudiendo presentar áreas de atrofia y eritema. En un paciente pueden aparecer simultáneamente dos o más tipos de liquen plano oral. El tratamiento depende de los tipos y síntomas de la enfermedad. La terapia fo-

todinámica (TFD) es una técnica terapéutica de dos pasos: primero la aplicación de un fotosensibilizante (FS) tópico o sistémico que es acumulado en el tejido diana y segundo la irradiación con luz visible, para la activación del fotosensibilizante y producir la muerte celular de las células que absorben el FS.

**Objetivos:** Realizar una revisión de la bibliografía sobre la eficacia de la terapia fotodinámica en el liquen plano oral.

**Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre la eficacia de la TFD en LPO. Se consultaron diferentes bases de datos especializadas como: Medline, Cochrane Database, PubMed y Scielo. Las palabras clave usadas fueron: "terapia fotodinámica", "Liquen plano oral", "eficacia". Fueron seleccionados un total de 15 artículos: aquellos publicados hace menos de 10 años, que estudiaran únicamente lesiones en cavidad oral y con texto completo.

**Resultados:** La TFD es tan eficaz como los corticosteroides tópicos en el tratamiento de LPO y podría usarse en casos resistentes a los esteroides o cuando los esteroides están contraindicados. La TFD presenta menos reacciones adversas. La mayoría de los pacientes no experimentan molestias o solo efectos adversos menores (dolor, sensación de ardor leve) durante el tratamiento, que desaparecieron de inmediato.

**Conclusiones:** Esta revisión indica que la TFD es una modalidad de tratamiento eficaz para el manejo del LPO. Son necesarios más estudios para estandarizar las pautas de aplicación.

**P44**

**EL PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES (TAM) EN LOS TRASTORNOS ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS- REVISIÓN SISTEMÁTICA**

*Dias Soares R<sup>1,2</sup>, Soares S<sup>1,2</sup>, Manarte-Monteiro P<sup>1,2</sup>, Pereira-Lopes O<sup>1,2</sup>.*

*1 Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 4200-150 Porto, Portugal. 2 Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fernando Pessoa, FP-131D (FP-BHS), 4249-004 Porto, Portugal.*

**Introducción:** Los trastornos orales potencialmente malignos (OPMD), son un grupo de condiciones heterogéneas, incluyendo leucoplasia, eritroplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, liquen plano oral y fibrosis submucosa oral que pueden preceder al cáncer oral. Los OPMD se desarrollan en un microambiente complejo con células específicas, como macrófagos (TAM), que pueden afectar el proceso de malignidad. Diferentes fenotipos TAM, M1-supresor de tumores o M2- tumorigénico, pueden tener un papel en la carcinogénesis oral.

**Objetivos:** El objetivo de esta revisión sistemática fue establecer la relación entre TAMs y la transformación maligna en OPMD.

**Métodos:** Este estudio se basó en criterios PICO y la búsqueda se realizó en Web of Science, PubMed, B-ON e EBSCO, desde 2012 hasta 1 de noviembre de 2022. La revisión cumplió las Directrices de la Declaración PRISMA y la evaluación de la calidad metodológica. El protocolo de investigación fue registrado en PROSPERO - CRD42023392880.

**Resultados:** Un total de once estudios fueron elegidos para análisis final de pacientes con OPMD (leucoplasia, liquen plano y lesiones liquenoides, con o sin displasia). El número total de sujetos osciló entre 10 y 53 pacientes. Las TAM que expresan niveles elevados de CD163 (fenotipo M2) y CD68 se asociaron con un mayor grado de displasia epitelial y transformación maligna. La expresión de IL-37 e IL-10 se correlacionó positivamente con los macrófagos CD163. Además, IL-10 mostró una correlación positiva significativa con el número de células T reguladoras (FoxP3). Estos resultados sugieren que el microambiente tumoral polariza los TAM hacia el fenotipo M2 que, junto con células Treg, promueven la carcinogénesis oral.

**Conclusiones:** Aunque la evidencia apunta al importante papel de los macrófagos M2 en la carcinogénesis de la mucosa oral, es necesario conocer qué factores contribuyen al cambio de fenotipo TAM. También, deberían incluirse estudios con tejidos inflamados en el microambiente oral, junto con controles o tejido displásico.

#### P45

##### HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO CON MANIFESTACIONES ORALES

*Sarrión MG, Jiménez Y, Bagán L, Margaix M, Gavaldá C, Bagán J.*

*Universidad de Valencia. Facultad de Medicina y Odontología. Medicina Bucal.*

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans puede afectar a niños o a adultos con una gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden ser unifocales o multifocales, a veces con un carácter multisistémico, comprometiendo cualquier órgano del cuerpo. A nivel oral las lesiones suelen presentarse en el hueso alveolar con síntomas similares a los de una enfermedad periodontal como el sangrado, tumefacciones, ulceración de las encías y destrucción ósea similar a la reabsorción ósea que se produce en la periodontitis. Las lesiones intraóseas se manifiestan como lesiones radiolúcidas no corticalizadas, expansión de

tablas óseas u osteólisis difusa simulando tumores malignos, procesos de osteomielitis o en algunos casos, lesiones quísticas.

**Caso Clínico:** Exponemos el caso clínico de un paciente de 38 años que acudió a consulta presentado unas lesiones en encías de 1 año de evolución, que habían sido diagnosticadas y tratadas como enfermedad periodontal en múltiples ocasiones y en diferentes clínicas dentales, sin ninguna mejoría. A la exploración clínica se observaron lesiones en encía inferior de aspecto granulomatoso y ulcerado, sobre todo a nivel de premolares y molares, así como una lesión ulcerada en segundo cuadrante. La ortopantomografía mostraba una afectación del hueso, tanto en maxilar superior como en mandíbula, con un carácter claramente osteolítico. Se realizó una biopsia de encía adherida que mostró un denso infiltrado de células de aspecto histiocitario de morfología oval, con núcleos de cromatina laxa indentados o con una estria longitudinal con citoplasma eosinófilo (células de Langerhans) acompañadas de abundantes eosinófilos. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para S100, CD1a y Langerina, confirmando el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. Ante estos hallazgos clínicos e histopatológicos el paciente fue remitido al servicio de hematología de su hospital para estudio y tratamiento de su enfermedad.

#### P46

##### ESTUDIO CLÍNICO SOBRE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE UN NUEVO GEL TÓPICO Y PASTA DE DIENTES EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA: ENSAYO CONTROLADO ALEATORIZADO

*Galera Molero F, Hernández Hernández L, Gómez García F, Pons-Fuster López E, López Jornet P.*

*Área de Medicina Bucal - Biomedical Research Institute (IMB-Arrixaca) Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Murcia, Hospital Morales Meseguer, Clínica Odontológica, Murcia.*

**Introducción:** La xerostomía es un problema muy frecuente en la población general.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de un nuevo gel y pasta dental en pacientes con xerostomía.

**Métodos:** Se realizó un estudio clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, en 73 pacientes con xerostomía divididos en dos grupos: placebo y tratamiento activo, tres veces al día durante cuatro semanas consecutivas. Se aplicó la encuesta de Xerostomía de Thomson, y se evaluó la calidad de vida oral (OHIP-14) al inicio y a las cuatro semanas tras la aplicación del producto.