

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO

MAYARA SAYURI KAMIMURA AKAMA

**EXPRESSÃO DE LAMININA-332 EM AMOSTRAS DE LÍQUEN PLANO ORAL E  
LESÃO LIQUENÓIDE ORAL: PERSPECTIVA DE APLICAÇÃO COMO  
MARCADORES DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA.**

RIBEIRÃO PRETO - SP

2021

**MAYARA SAYURI KAMIMURA AKAMA**

**EXPRESSÃO DE LAMININA-332 EM AMOSTRAS DE LÍQUEN PLANO ORAL E  
LESÃO LIQUENÓIDE ORAL: PERSPECTIVA DE APLICAÇÃO COMO  
MARCADOR DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
à Faculdade de Odontologia de Ribeirão  
Preto da Universidade de São Paulo, na  
área de odontologia, como requisito parcial  
para obtenção do título de bacharel.

Orientadora: Ana Carolina Fragoso Motta

RIBEIRÃO PRETO - SP

2021

Dedico este trabalho a minha avó Neuza,  
que sempre esteve ao meu lado  
incentivando e apoiando minhas decisões,  
acreditando nos meus sonhos e se  
preocupando com a minha educação.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus que me conduziu por toda trajetória. A minha família, em especial a minha avó Neuza, que esteve sempre ao meu lado apoiando as minhas decisões. A Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto pelos ensinamentos. A minha orientadora Ana Carolina Fragoso Motta, pela confiança, apoio e motivação. A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pela bolsa de iniciação científica. Aos técnicos de laboratório, funcionários e pós-graduandos do DESCOL que estiveram sempre à disposição para execução deste trabalho e aos meus amigos que tornaram o momento da graduação tão especial.

## RESUMO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, que acomete principalmente mulheres, com frequência variando de 0,1% a 4% na população em geral, e, embora controverso, é considerado uma doença potencialmente maligna oral. Diversos marcadores vêm sendo propostos como indicadores de transformação maligna, com possibilidade de contribuir no esclarecimento da chance de transformação maligna do LPO, entre estes a laminina-332. Este trabalho determinou a expressão de laminina-332 em amostras de mucosa oral de pacientes com LPO e lesão liquenoide oral (LLO), que foram referenciados à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP para diagnóstico de lesões orais, durante o período de 2014 a 2019, por meio de um estudo transversal. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa FORP/USP (CAAE #: 33703114.8.0000.5419) e todos os pacientes forneceram consentimento livre e esclarecido. Foram investigadas informações relativas a idade, sexo, raça, forma clínica e localização da lesão. Foi realizada a análise morfológica das amostras de LPO, LLO, carcinoma espinocelular (CEC) e hiperplasia fibrosa (HF). Estas duas últimas lesões foram usadas como controle positivo e negativo, respectivamente. Cento e sessenta amostras foram incluídas no estudo, sendo 59 de LPO, 55 de LLO, 20 de CEC e 26 de HF. Das amostras analisadas, 59 foram positivas, sendo 21 de LPO, 15 de LLO, 18 de CEC e cinco de HF. Nas amostras positivas de LPO e LLO observou-se coloração moderada a intensa em 66,5% e 66,6% das amostras de LPO e LLO, respectivamente, e a descontinuidade grave foi encontrada em 75,0% das amostras de LPO e 87,5% das amostras de LLO. A intensidade da imunomarcação da laminina-332 nas amostras de CEC foi mais forte, com notável padrão de descontinuidade, e foi detectada principalmente em ninhos tumorais. Em relação às amostras de HF, apenas 5 amostras apresentaram imunomarcação positiva para laminina-332. Concluiu-se que a marcação descontínua da laminina-332 na MB de LPO e LLO, e a presença predominante na interface tumor-estroma de CEC invasivo demonstram sua utilidade como marcador de transformação maligna, já que ele parece ter importante papel na invasão e migração de células displásicas. Este estudo suporta também a hipótese de que a laminina-332 pode ser um marcador preditivo de malignidade.

**Palavras chaves:** Líquen plano oral, imuno-histoquímica, transformação maligna.

## **ABSTRACT**

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease that mainly affects women with a frequency ranging from 0.1% to 4 % in the general population, and, although controversial it is considered a potentially malignant disorder. Several markers have been proposed as indicators of malignant transformation, with the possibility of contributing to clarifying the chance of malignant transformation of OLP, including laminin-332. This project determined the expression of laminin 332 in sample of the oral mucosa of patients with the diagnosis of OLP and oral lichenoid lesion (OLL), who were referred to the Ribeirão Preto Dental School - USP to evaluate oral lesions, from 2014 to 2019, through a cross-sectional study. This study was submitted and approved by the Institutional Review Board of the school of dentistry of Ribeirao Preto FORP/USP (CAAE #: 33703114.8.0000.5419) and all patients provided written informed consent. The expression of laminin-332 was determined by an immunohistochemical study. Data related to age, gender, clinical form, and the site was evaluated. Morphologic features of OLP, OLL, oral squamous cell carcinoma (OSCC), and fibrous hyperplasia (FH) also were evaluated. These last two lesions were used, respectively, as a positive and negative control. A hundred-sixty samples were included in the study, 59 from OLP, 55 from OLL, 20 from OSCC, and 26 from FH. Of the samples analyzed, 59 were positive, 21 from OLP, 15 from OLL, 18 from OSCC, and five from FH. In the positive samples of OLP and OLL, moderate to intense staining was observed in 66.5% and 66.6% of the samples of OLP and OLL, respectively, and severe discontinuity was found in 75.0% of the samples of OLP and 87.5% of OLL samples. The intensity of laminin-332 immunostaining in OSCC samples was stronger, with a notable pattern of discontinuity, and it was mainly detected in tumor nests. Regarding the FH samples, only five samples showed positive immunostaining for laminin-332. It was concluded that the discontinuous labeling of laminin-332 in BM of OLP and OLL, and the predominant presence in the tumor-stroma interface of invasive OSCC demonstrate its usefulness as a marker of malignant transformation, as it appears to play an important role in the invasion and migration of dysplastic cells. This study also supports the hypothesis that laminin-332 may be a predictive marker of malignancy.

**Keywords:** Oral lichen planus, immunohistochemistry, malignant transformation.

## **SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS	8
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>8</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA DAS AMOSTRAS	9
3.2	REALIZAÇÃO DO ENSAIO IMUNO-HISTOQUÍMICO DA LAMININA-332	9
3.3	CAPTURA DE IMAGEM	9
3.4	ANÁLISE DA IMUNOEXPRESSÃO DA LAMININA-332	9
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>13</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>14</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>15</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, que tipicamente afeta pele e mucosas.<sup>1</sup> As lesões orais são denominadas líquen plano oral (LPO) e estão entre as doenças mais comuns em pacientes com algum tipo de lesão oral, acometendo principalmente mulheres do sexo feminino, de meia-idade.<sup>1-4</sup> A etiologia do LPO é desconhecida, acredita-se que o LPO seja resultado de reação imunológica mediada por células no tecido afetado, envolvendo células apresentadoras de antígeno e infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos T.<sup>5-7</sup> Embora incerto, alguns agentes têm sido associados ao desenvolvimento das lesões, incluindo predisposição genética,抗原s tumorais, autoantígenos, microrganismos, associação com doenças sistêmicas e distúrbios emocionais.<sup>3,8,9,10</sup> Ainda não existe um critério de diagnóstico do LPO que seja universalmente aceito. Os critérios estabelecidos pela OMS em 1978, que delineiam as características clínicas e histopatológicas da doença, foram modificados em 2003 no intuito de excluir casos que apresentassem características histológicas de displasia epitelial e estabelecer as diferenças clínicas e histopatológicas entre LPO e lesão liquenóide oral (LLO).<sup>11,12,13,14</sup> Estas consistem em lesões que apresentam características clínicas semelhantes ao LPO, entretanto são associadas a presença de restaurações metálicas, uso de medicamentos e à doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), ou ainda aquelas lesões que não apresentam critérios clínicos e histopatológicos conclusivos do LPO.

O papel do LPO como um distúrbio oral potencialmente maligno tem sido controverso e amplamente debatido. Enquanto alguns relatos de caso e estudos controlados sugerem um alto risco de transformação maligna e formação de um campo de cancerização em lesões de LPO.<sup>15,16</sup> Outros estudos sugerem que a maioria dos casos de malignização são de fato LLO ou lesões em que histologicamente caracterizavam-se por displasia epitelial liquenóide.<sup>17,18</sup> Sendo assim, é imprescindível o diagnóstico correto avaliando a presença de displasias para distinguir estas lesões. É importante ressaltar que existem fatores subjetivos entre examinadores que influenciam a interpretação de aspectos clínicos e, principalmente, histopatológicos do LPO, o que, consequentemente, podem induzir a erros de diagnóstico.<sup>20</sup> Portanto, é de extrema importância que o diagnóstico de LPO seja estabelecido de forma criteriosa.

A aplicação de técnicas de imuno-histoquímica tem contribuído para entender não só a patogênese, mas a questão da cancerização do LPO. O objetivo destas análises é

identificar a atividade proliferativa no LPO, e predizer o desfecho clínico e a transformação maligna.<sup>19,21</sup> A laminina-332 (anteriormente descrita como laminina-5) é uma proteína que vem sendo estudada em lesões de LPO, já que é uma grande glicoproteína extracelular e importante componente encontrada na membrana e citoplasma das células da camada basal. A laminina-332 apresenta importante função mecânica na adesão das células da camada basal à lâmina própria servindo como barreira protetora para invasão de células neoplásicas.<sup>22</sup> Desta forma, a investigação da laminina-332 em lesões de LPO e LLO pode ser útil para o entendimento do processo de malignização em carcinoma espinocelular (CEC).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Determinar a frequência da expressão da laminina-332 em amostras de mucosa oral de pacientes com LPO e LLO, por meio de estudo clínico, morfológico e imuno-histoquímico; o padrão de expressão da laminina-332 em amostras de LPO e LLO; e avaliar o papel da laminina-332 como marcador de transformação maligna nestas lesões.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Determinar o perfil morfológico das amostras de LPO e comparar com LLO.
- Comparar a frequência e padrão da expressão da laminina-332 em amostras de LPO e LLO com amostras de CEC e HF.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Este trabalho trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal, com quatro grupos de estudo, que visou à caracterização clínica, morfológica e imuno-histoquímica de amostras de pacientes com diagnóstico de LPO e LLO. Amostras de CEC e HF foram incluídas para comparação do perfil imunofenotípico. Foram investigadas informações relativas à idade, sexo, raça, forma clínica e localização.

O diagnóstico do LPO e LLO foi estabelecido conforme o critério de van der Meij & van der Waal, 2003.<sup>11</sup> Assim, os critérios de inclusão do estudo consistiram em: (i) Presença de lesão reticular e/ou pápulas de cor branco-acinzentada; (ii) Características clínicas adicionais como lesões ulcerativas, eritematosas, em placas e bolhosas foram aceitas na presença das lesões reticulares bilaterais e simétricas para o diagnóstico de LPO; (iii) Presença de infiltrado subepitelial predominantemente linfocitário, em banda e confinado a porção superficial da lâmina própria e degeneração por liquefação das células da camada basal; (iv) Casos em que houveram associação das lesões ao contato com restaurações metálicas, uso de medicamentos, doença do enxerto contra o hospedeiro e lesões que não atenderam aos critérios clínicos e histopatológicos conclusivos do LPO foram classificados como LLO. Foram excluídas das análises amostras clinicamente compatíveis com LPO/LLO, mas que apresentaram displasia epitelial.

### **3.1 Caracterização morfológica das amostras**

As amostras de LPO e LLO foram estudadas no intuito de determinar os seguintes achados histopatológicos: Presença ou ausência de hiperqueratose, acantose, exocitose de linfócitos, degeneração vacuolar, infiltrado inflamatório linfocítico em faixa, espongiose, corpos apoptóticos. Nos casos de CEC foi determinado o padrão do infiltrado inflamatório e da invasão e diferenciação celular. Nas amostras de HF foram determinadas a presença de hiperplasia epitelial, atrofia epitelial e intensidade do infiltrado inflamatório (só foram incluídos casos com mínimo infiltrado inflamatório subepitelial). Todos estes parâmetros foram determinados por meio da coloração de hematoxilina e eosina (HE).

### **3.2 Realização do ensaio imuno-histoquímico da laminina-332**

Para as reações de imuno-histoquímica, foram realizados cortes histológicos de 3 $\mu$ m de espessura, os quais foram colocados sobre lâminas devidamente revestidas com organo-silano (*Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA*). Os cortes obtidos foram submetidos à técnica imunohistoquímica (IHQ) pelo método da estreptavidina-biotina-peroxidase (*Universal LSAB™+ Kit/HRP, Rb/Mo/Goat, K0690, Dako*) para avaliar anticorpos individuais. A omissão do anticorpo primário foi utilizada como controle negativo tanto na única como dupla marcação. A imunoexpressão foi avaliada, utilizando-se representação de imagem por meio de um sistema computadorizado, constituído por microscópio de luz

(Leica DM500), adaptado a uma câmera de alta resolução (Leica ICC50) e monitor de vídeo colorido.

### **3.3 Captura de Imagem**

As imagens foram obtidas utilizando-se o programa Leica IM50 *Imagen Manager* e o processamento das mesmas foi realizado através do programa Leica QWin *Image Processing and Analysis System*. Foi considerada marcação positiva aqueles que apresentaram coloração acastanhada, conferida pelo cromógeno *DAB*. Após a avaliação das lâminas em aumento de 100X, 4 áreas com maior densidade de imunomarcação foram selecionadas e registradas em um campo microscópico de 200X para análise da intensidade da membrana basal (MB) e marcação celular .

### **3.4. Análise da imunoexpressão da laminina-332**

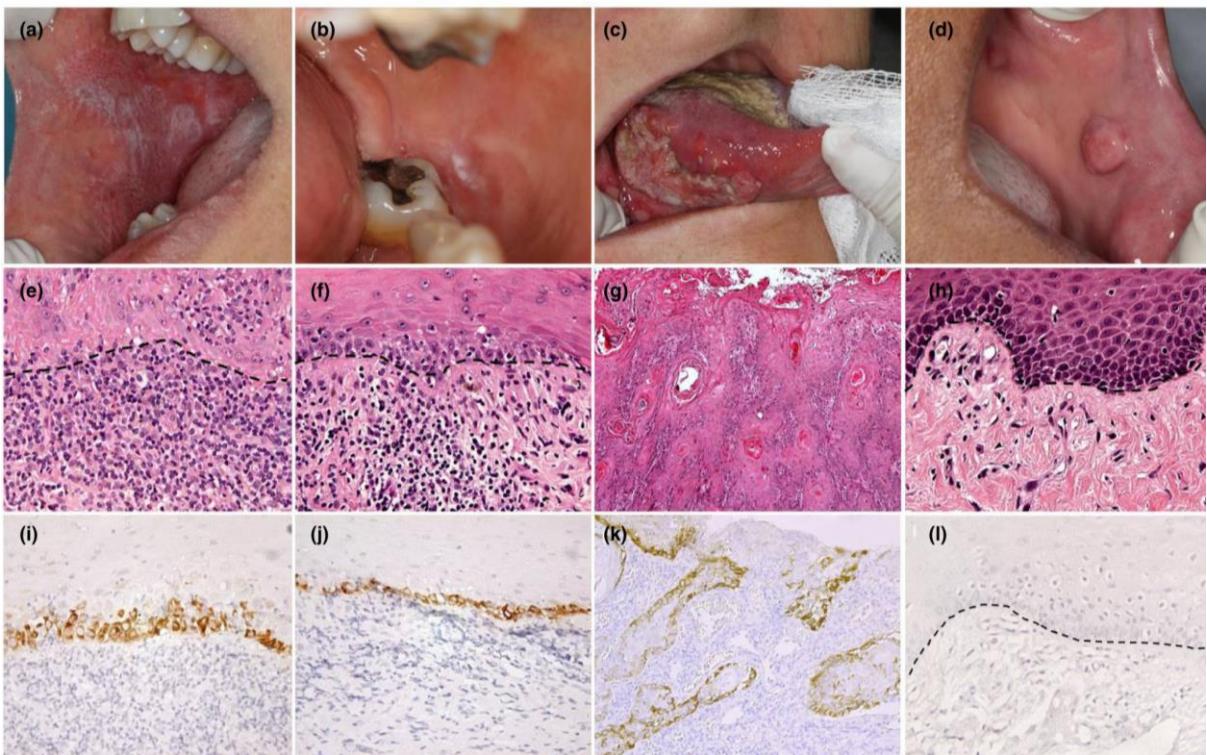
Para a análise da imunomarcação da laminina-332 da cadeia anti- $\gamma 2$  (M7262; Dako Carpinteria CA, EUA) foi utilizada a avaliação semiquantitativa para a graduação da intensidade da marcação citoplasmática em células basais e suprabasais bem como a análise da descontinuidade da expressão da lâmina- 332 na MB utilizando o parâmetro preconizado por Kannan et al.<sup>23</sup> A descontinuidade foi determinada como: (i) nula para uma coloração linear ao longo da MB (contínua); (ii) leve para uma coloração linear com poucas falhas na MB; e (iii) severa quando houve uma coloração linear com muitas falhas na MB (descontínua). A intensidade foi determinada como: intensa, moderadamente intensa e leve.

## **4. RESULTADOS**

Este trabalho é um estudo transversal observacional que avaliou 160 pacientes, alguns deles de estudo anterior de Yamanaka et al.<sup>24</sup> Foram utilizados 59 casos de LPO, 55 casos de LLO, 20 casos de CEC e 26 casos de hiperplasia fibrosa (HF). Estes dois últimos foram incluídos como controles positivos e negativos, respectivamente, para a coloração IHQ. Todos os pacientes foram submetidos a exame oral seguido de biópsia incisional das lesões orais. A maioria dos pacientes com LPO e LLO eram assintomáticos; todos os pacientes com LPO apresentavam lesões reticulares bilaterais, associadas a lesões eritematosas / erosivas (22/59; 37,2%) ou ulcerativas (7/59; 11,8%), e o local mais

acometido foi a mucosa bucal (50/59; 84,7%). A maioria dos pacientes classificados como LLO não apresentava características clínicas e histopatológicas de LPO, e o local mais acometido também foi a mucosa bucal (31/55; 56,3%), seguida de gengiva (20/55; 36,3%) e língua (20/55 ; 36,3%). Os pacientes com HF apresentavam lesões nodulares assintomáticas, principalmente na mucosa bucal (10/26; 38,4%), e quase todas as amostras de CEC (18/20; 90,0%) eram lesões ulcerativas.

A análise histopatológica das amostras da mucosa oral mostrou degeneração liquefativa da camada de células basais e um infiltrado linfocítico em banda no tecido conjuntivo subepitelial de todos os pacientes com LPO e na maioria dos pacientes com LLO (96,3% e 67,3%, respectivamente) (Figura 1). Hiperqueratose foi observada em 34 pacientes com LPO (57,6%) e 34 pacientes com LLO (61,8%), e corpos apoptóticos foram encontrados em 40 pacientes LPO (67,7%) e 25 pacientes com LLO (45,4%), principalmente na camada epitelial basal. A presença de células inflamatórias no epitélio (exocitose) foi um achado comum na maioria das amostras de LPO (53/59; 89,8%) e LLO (43/55; 78,1%). Além disso, as amostras de LLO mostraram um infiltrado linfocítico mais proeminente no tecido conjuntivo profundo do que o LPO. A maioria das amostras de CEC foi classificada como moderadamente diferenciada (12/20; 60%). Todos os casos de HF foram classificados como epitélio escamoso, com áreas hiperplásicas ou atróficas, e tecido conjuntivo fibroso denso com leve infiltrado inflamatório focal crônico, conforme relatado anteriormente no estudo de Yamanaka et al.<sup>24</sup> Nenhuma inflamação aguda ou crônica generalizada foi observada nas amostras de HF (Figura 1).



**Figura 1:** Imagens ilustrativas de características clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas (IHQ) de pacientes com líquen plano oral (LPO), lesões liquenóides orais (LLO), carcinoma espinocelular oral (CEC) e hiperplasia fibrosa (HF). Lesões tipo renda branca com padrão reticular na mucosa bucal de um paciente com LPO (a), lesão tipo placa de um paciente com LLO (b), lesão ulcerativa extensa na língua lateral (c) e lesões nodulares na mucosa bucal em paciente com HF (d). Observa-se infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em amostras de LPO e LLO (e, f), displasia epitelial e invasão tumoral na amostra de CEC (g) e tecido conjuntivo denso com células inflamatórias escassas na amostra de HF (h) [Hematoxilina-eosina; ampliação original em  $\times 40$  (e, f, h) e  $\times 20$  (g)]. Observa-se intensa coloração citoplasmática de laminina-332 na camada de células basais de amostras de LPO e LLO (i, j) e em ninhos de tumor de CEC (k), e ausência de coloração de laminina-332 em HF (l) [IHQ: original ampliação  $\times 40$  (i, j, l) e  $\times 20$  (k)] - Imagem retirada do artigo publicado na revista Oral Diseases.<sup>25</sup>

Nas amostras positivas para laminina de LPO (21/59; 35,6%) e LLO (15/55; 27,2%), observamos coloração moderada a intensa em 66,5% e 66,6% das amostras de LPO e LLO, respectivamente. Em relação à coloração da MB, descontinuidade severa foi encontrada em 75,0% das amostras de LPO e 87,5% das amostras de LLO. A intensidade da imunomarcação da laminina-332 nas amostras de CEC foi mais forte, com notável padrão de descontinuidade, uma vez que 70,0% dos casos apresentaram imunomarcação positiva na MB, e todos com perfil descontínuo leve / grave. A expressão da laminina-332 na maioria das amostras de CEC (18/20; 90,0%) foi detectada principalmente em ninhos tumorais, com marcante coloração do citoplasma das células epiteliais. Em relação aos controles negativos (HF), a maioria das amostras (21/26; 80,7%) não apresentou imunocoloração da laminina-332 (Figura 1 e tabela 1).

**Tabela 1.** Resultados dos ensaios imunohistoquímicos para laminina-332 em amostras de líquen plano oral (LPO), lesões liquenóides orais (LLO), carcinoma espinocelular (CEC) e hiperplasia fibrosa (HF) - Tabela do artigo publicado na revista Oral Diseases.<sup>25</sup>

	<b>LPO</b>	<b>LLO</b>	<b>CEC</b>	<b>HF</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Expressão positiva</b>				
Em células suprabasais	1 (1.7)	1 (1.8)	9 (45)	2 (7.7)
Em células basais	19 (32.2)	15 (27.2)	17 (85)	5 (19.2)
Na membrana basal	8 (13.5)	8 (14.5)	14 (70)	2 (7.7)
<b>Expressão negativa</b>	38 (64.4)	40 (72.7)	02 (10)	21 (80.7)
<b>Intensidade*</b>				
Leve	7 (33.3)	5 (33.3)	0 (0)	2 (40)
Moderada	8 (38)	6 (40)	5 (27.7)	2 (40)
Intensa	6 (28.5)	4 (26.6)	13 (72.2)	1 (20)
<b>Descontinuidade da membrana basal*</b>				
Nula (Continua)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (.0)
Leve (Poucas falhas)	2 (25)	1 (12.5)	8 (57.1)	2 (100)
Severa (Descontínua)	6 (75)	7 (87.5)	6 (42.8)	0 (0)

\* De pacientes positivos: LPO: n = 21; LLO: n = 15; CEC: n = 18; HF: n = 05

\*Total de 160 pacientes sendo LPO: n = 59; LLO: n = 55; CEC: n = 20; HF: n = 26

## 5. DISCUSSÃO

A investigação do LPO como doença potencialmente maligna é debatida com muita ênfase. Alguns estudos observacionais e revisões sistemáticas da literatura sugerem que o LPO apresenta risco elevado para transformação maligna, e também a possibilidade da existência de campos de cancerização nas lesões de LPO.<sup>20,26</sup> Entretanto, outros estudos sugerem que grande parte dos casos de transformação maligna no LPO não eram de fato LPO, e sim LLO ou lesões em que histologicamente caracterizam-se por displasia epitelial liquenóide.<sup>16,21</sup> Estudo realizado por Farah C. et al. demonstrou que entre as lesões liquenóides orais, lesões com displasia liquenóide apresentava maior taxa de malignização comparada com o LPO e LLO.

A presença predominante de laminina-332 na interface tumor-estroma de CEC invasiva sugere que esse marcador tem um papel importante na invasão e migração de células displásicas. Ademais, a perda da laminina-332 da MB e o aumento citoplasmático

de células basais/suprabasais tem sido considerada altamente associado ao processo de transformação maligna. Especula-se que a marcação citoplasmática em células neoplásicas têm como causa a internalização dos receptores da laminina como mecanismo para a migração, assim acredita-se que células invasoras podem revestir sua própria superfície com a laminina endógena e posteriormente internalizá-la, o que consequentemente causa a perda de estrutura na MB.<sup>24</sup> Patel et al., sugeriram que em células tumorais apenas a subunidade Y da laminina-332 é sintetizado e permanece no citoplasma celular, impossibilitando o transporte extracelular e a não incorporação na MB.<sup>27</sup> No trabalho encontramos uma coloração descontínua expressiva na maioria das amostras positivas para laminina de LPO e LLO na MB, sugerindo que uma MB epitelial alterada pode estar envolvida na patogênese de ambos LPO e LLO e sua progressão para CEC.

É bem conhecido que as células inflamatórias podem causar ruptura na MB epitelial como demonstrado no estudo de Richards & Furness.<sup>28</sup> Embora a maioria de nossas amostras de LPO e LLO tenham apresentadas inflamação liquenóide localizadas (LPO: n = 10; LLO: n = 7) ou difusas (LPO: n = 10; LLO: n = 7), não foi observada nenhuma correlação entre o padrão de inflamação e grau de descontinuidade na MB (correlação de Spearman: r = 0,16, p = 0,33). Digno de nota, 61,9% (13/21) e 46,6% (7/15) das amostras positivas de laminina-332 LPO e LLO, respectivamente, mostraram coloração citoplasmática exclusiva na camada de células basais, com ausência de laminina-332 na MB (Figura 1). Em consonância com estudos anteriores de Almeida Reis et al e Silva et al.<sup>29-30</sup>, este trabalho sustenta a hipótese de que a expressão da laminina-332 pode ser preditiva de malignidade.

## 6. CONCLUSÃO

Concluímos com esse trabalho que a marcação descontínua da laminina-332 na MB de LPO e LLO, e a presença predominante na interface tumor-estroma de CEC invasivo sugere seu importante papel na invasão e migração de células displásicas, suportando a hipótese de que a laminina-332 pode ser um marcador preditivo de malignidade. No entanto, para validar esses resultados, estudos adicionais utilizando outros marcadores em amostras maiores, incluindo mucosa oral saudável e/ou outras doenças orais

potencialmente malignas, podem ajudar a confirmar a participação da laminina-332 no LPO e LLO, com foco na detecção precoce de alterações sugestivas de malignidade.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2): 207-214.
2. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013; 25(1): 93-100.
3. Ártico G, Freitas R, Santos Filho A, Benard G, Romiti R, Migliari D. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus - A controlled study. *Oral Dis* 2014; 20(3): e36-e41.
4. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 284-294.
5. Lodi G, Porter SR. Hepatitis C vírus infection and lichen planus: a short review. *Oral Dis* 1997; 3(2): 77-81.
6. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(9): 389-396.
7. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013; 58(9): 1057-1069.
8. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M *et al.* Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(1): 86-122.
9. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol* 1998; 86(6): 687-691.
10. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11(6): 338-349.
11. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(9): 507-512.

12. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(7): E310-314.
13. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sabin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(4): 518-539.
14. Rad M, Hashemipour MA, Mojtahebi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2009; 107(6): 796-800.
15. Eisenberg, E. (1992). Lichen planus and oral cancer: Is there a connection between the two? *Journal of the American Dental Association*, 123(5), 104– 108. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1992.0114>.
16. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(5): 390-396.
17. Rodstrom, P. O., Jontell, M., Mattsson, U., & Holmberg, E. (2004). Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncology*, 40(2), 131– 138. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00134-9)
18. Giuliani, M., Troiano, G., Cordaro, M., Corsalini, M., Gioco, G., Lo Muzio, L., ... Lajolo, C. (2019). Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Diseases*, 25(3), 693– 709. <https://doi.org/10.1111/odi.12885>
19. Van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2003; 96(2): 164-171.
20. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 317-323.
21. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2003; 96(1): 32-37.
22. Rahman F, Rao NN, Tippu SR, et al. The expression of laminin-5 in severe dysplasia/carcinoma in situ and early invasive squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Minerva Stomatologica*. 2013 May;62(5):139-146.

23. Kanna, S., Balaram, P., Chandran, G.J., Pillai, M. R., Mathew, B., Nalinakumari, K.R., & Nair, M.k (1994). Alterations in expression of basement membrane proteins during tumour progression in oral mucosa. *Histopathology*, 24(6), 531– 537.
24. Yamanaka, Y., Yamashita, M. Innocentini, L. M. A., Macedo, L. D., Chahud, F., Ribeiro-Silva, A., ... Motta, A. C. (2018). Direct Immunofluorescence as a Helpful Tool for the Differential Diagnosis of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *American Journal of Dermatopathology*, 40(7), 491– 497. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001071>
25. Akama MSK, Teixeira LR, Innocentini LMAR, Gallo CB, Pinheiro TN, Ribeiro-Silva A, Motta ACF. Laminin-332 expression in oral lichen planus: Preliminary results of a cross-sectional study. *Oral Dis.* 2021 May;27(4):942-946. doi: 10.1111/odi.13612. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32790894.
26. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2007; 103 Suppl: S25 e21-12.
27. Patel V, Aldridge K, Ensley JF, et al. Laminina Y overexpression in head and neck squamous cell carcinoma. 2002. *Int J Cancer*, **99**, 583-88.
28. Richards, C. J., & Furness, P. N. (1990). Basement membrane continuity in benign, premalignant and malignant epithelial conditions of the uterine cervix. *Histopathology*, 16(1), 47– 52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1990.tb01059.x>
29. de Almeida Reis, S. R., Provedel de Souza, L. F. Ferreira de Souza, V., de Goes Silva, L. D., & Dos Santos, J. N. (2007). Expression of basement membrane laminin in oral squamous cell carcinomas. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 73(6), 768– 774. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31173-3](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31173-3)
30. Silva, et al. Immunohistochemical Study of Laminin-332 γ2 Chain and MMP-9 in High Risk of Malignant Transformation Oral Lesions and OSCC.J Oral Maxillofac Res 2018. vol. 9, No 1 ,e3, p.10.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO**

Comissão de Graduação

**Folha de Informação**

Em consonância com a Resolução CoCEx-CoG nº 7.497/2018, informamos que a Comissão de Graduação da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP/USP) em sua 509ª Reunião Ordinária, realizada em 02 de maio de 2022, **aprovou**, fundamentando-se na sugestão da Subcomissão para Avaliação dos Trabalhos de Conclusão de Curso (TCCs) da Unidade, **a inclusão deste trabalho na Biblioteca Digital de Trabalhos Acadêmicos da USP (BDTA)**.

Cumpre-nos destacar que a disponibilização deste trabalho na BDTA foi autorizada pelos autores (estudante e docente orientador) no formulário de indicação de orientador (conforme anexo).

Ribeirão Preto, 22 de junho de 2022.

**Prof. Dr. Michel Reis Messora**  
Presidente da Comissão de Graduação  
FORP/USP

Ilma. Sra.

**Profa. Dra. Maria Cristina Borsato**

Presidente da Subcomissão para Avaliação dos TCCs da FORP

**FORMULÁRIO DE INDICAÇÃO DE ORIENTADOR(A)**

<b><u>DADOS PESSOAIS</u></b>	
Nome: Mayara Sayuri Kamimura Akama	
Nº USP: 10255723	Período: 4 ano
Telefone de contato: (16) 98844-9635	E-mail USP: mayarasayuri@usp.br
<b><u>INFORMAÇÕES SOBRE O TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO</u></b>	
Nome do Orientador(a): Ana Carolina Fragoso Motta	
Departamento: DESCOL	
Área de conhecimento: Estomatologia	
Subárea: Doença inflamatória autoimune	
<b><u>MODALIDADE</u></b>	
Modalidade: Pesquisa	
<b><u>ACEITE DO(A) ORIENTADOR(A)</u></b>	

Eu, Prof(a). Dr(a). Nome Completo Orientador(a), aceito ser orientador(a) do(a) aluno(a) supracitado(a), comprometendo-me a orientar, acompanhar e avaliar o desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso em todas as suas etapas.

Declaramos ter pleno conhecimento do Regulamento dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FORP, estando, portanto, cientes de que este TCC poderá ser incluído na Biblioteca Digital de trabalhos Acadêmicos (BDTA) da USP.



Mayara Sayuri Kamimura Akama  
Nome Completo do aluno(a)



Ana Carolina Fragoso Motta  
Nome Completo do Orientador(a)