

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM PATOLOGIA BUCAL

AMANDA ZIMMER RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DOS DIFERENTES CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DISPLASIA
EPITELIAL ORAL E SEUS IMPACTOS NA EVOLUÇÃO DE DESORDENS
POTENCIALMENTE MALIGNAS**

PORTO ALEGRE
2024

AMANDA ZIMMER RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DOS DIFERENTES CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DISPLASIA
EPITELIAL ORAL E SEUS IMPACTOS NA EVOLUÇÃO DE DESORDENS
POTENCIALMENTE MALIGNAS**

Linha de Pesquisa: Câncer Bucal
Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Odontologia da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, como requisito
final à obtenção do título de mestre em
Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientadora: Dra. Fernanda Visioli
Co-Orientadora: Natalia Koerich Laureano

PORTO ALEGRE
2024

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues, Amanda Zimmer

AVALIAÇÃO DOS DIFERENTES CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE
DISPLASIA EPITELIAL ORAL E SEUS IMPACTOS NA EVOLUÇÃO
DE DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS / Amanda Zimmer
Rodrigues. -- 2024.

52 f.

Orientador: Fernanda Visioli.

Coorientador: Natalia Koerich Laureano.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,
2024.

1. Câncer oral. 2. Desordens orais potencialmente
malignas. 3. Displasia Epitelial. 4. Classificação das
displasias. I. Visioli, Fernanda, orient. II.
Laureano, Natalia Koerich, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Quero começar agradecendo a pessoa que sempre me incentiva, apoia e acredita nos meus sonhos, meu amor Thomas da Silva Paula. Obrigada por ser paz no meio do caos, pelas palavras de incentivo, pelo carinho e amor todos os dias, pela compreensão nos momentos de ausência e pela parceria. Mais uma vez, nada disso seria possível sem você. Agradeço aos meus pais, que torcem por mim e sempre forneceram apoio para minha busca incansável por conhecimento, esse momento é de vocês. Agradeço também a minha dinda Glória que Deus me presenteou com um anjo da guarda e uma segunda mãe, que eu amo muito.

Não menos importante agradeço a minha orientadora e amiga, Fernanda Visioli, por topar esse desafio, pela tranquilidade, paciência e orientação ao longo deste período. Seus conselhos foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. A minha co-orientadora Natália Koerich Laureano, obrigada pela amizade, tempo e dedicação divididos nesse período; você é uma inspiração profissional. A toda equipe de patologia bucal da UFRGS pela dedicação ao ensino de qualidade e incentivo durante esses anos. Aos meus colegas de curso, pela troca de experiências, apoio mútuo e amizade que tornaram esta jornada mais enriquecedora e prazerosa. Agradeço também a todas as instituições e pessoas envolvidas neste projeto, cujo apoio financeiro, técnico e logístico foi fundamental para sua realização. Este momento não marca apenas o fim de um período, mas sim o início de novos desafios e conquistas. Estou imensamente grata por ter tido a oportunidade de crescer academicamente e pessoalmente durante este tempo.

Enfim, espero que este trabalho contribua de alguma forma para o avanço do conhecimento em nossa área e para o bem da sociedade como um todo.

RESUMO

As desordens orais potencialmente malignas (DOPM) podem anteceder o desenvolvimento do carcinoma espinocelular oral (CEC). Após o diagnóstico clínico dessas desordens potencialmente malignas, a biópsia é necessária para exame histopatológico e avaliação da severidade das alterações epiteliais, que podem variar de hiperplasia epitelial, hiperqueratose, acantose até displasia epitelial. Para o diagnóstico de displasia epitelial devem ser observadas alterações arquiteturais e citológicas do epitélio. É bem evidenciado que as leucoplasias e eritroplasias com displasia epitelial têm maior potencial para progredir para o CEC, porém os critérios de avaliação existentes para o diagnóstico de displasia epitelial geram muita disparidade diagnóstica entre diferentes patologistas, afetando a decisão clínica e manejo do paciente. O sistema de classificação de displasias epiteliais de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere uma avaliação baseada em terços do epitélio como parte dos critérios diagnósticos. Kujan *et. al* (2006) propôs um sistema binário que dividiu a displasia epitelial oral em baixo e alto grau com base no número de estruturas arquiteturais e citológicas observadas no epitélio displásico. Entretanto, no ano de 2022 houve mudanças propostas nesse sistema de classificação da OMS, com a inclusão de novos critérios na atualização da 5ª Edição da OMS na Classificação e de Tumores de Cabeça e Pescoço. Dessa forma, é importante verificar como essas alterações influenciam na predição prognóstica da classificação de displasia oral. O presente trabalho tem como objetivo comparar os diagnósticos e a classificação da displasia epitelial utilizando os critérios da OMS estabelecidos em 2022 com os critérios anteriores e avaliar sua eficácia em prever a transformação maligna, auxiliando assim na detecção precoce do carcinoma espinocelular e melhora no prognóstico dos pacientes. Para isso, lâminas histológicas de casos de leucoplasia, eritroplasia ou leucoeritroplasia oriundos do arquivo da patologia bucal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do serviço de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foram avaliadas. As lâminas histológicas incluídas no estudo foram analisadas por três patologistas calibrados e cegos em relação à evolução dos casos. Os casos foram graduados de acordo com a classificação da OMS de 2017 e 2022 em displasias leves, moderadas ou severas; também classificadas de acordo com Kujan *et al.* (2006) em baixo e alto grau. Todos os critérios arquiteturais e citológicos presentes foram registrados para cada caso. A maioria dos casos de DOPMs afetou fumantes (n= 84) com lesões diagnosticadas como leucoplasia (n=163) e submetidas a biópsia incisional (n= 114). Lesões em áreas de alto risco, clinicamente manifestadas como lesões vermelhas, mostraram maior propensão à transformação maligna ($p<0.001$). A análise revelou um aumento progressivo da transformação maligna com a severidade da displasia epitelial, mantendo-se com os critérios da OMS 2017 e o Sistema Binário de Kujan, mesmo após a introdução dos novos critérios da OMS em 2022. Na análise multivariável, a alteração do formato celular associou-se ao aumento do risco de transformação maligna. A curva ROC (receiver operating characteristic) estabeleceu pontos de corte indicando que 4 alterações arquiteturais (área abaixo da curva = 0.733, sensibilidade = 0,735 e especificidade 0,733) e 6 citológicas (área abaixo da curva = 0.796, sensibilidade=0,735 e especificidade= 0,738) foram preditivas de transformação maligna. O gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier demonstrou que pacientes atingindo esse ponto de corte apresentaram uma progressão mais rápida para o desfecho. Observou-se que a transformação maligna foi igualmente prevista por ambos os sistemas de classificação das displasias epiteliais e que dentre as características de avaliação a alteração da forma celular se mostrou como um fator de prognóstico independente para esse desfecho. O estudo demonstrou que o melhor ponto de corte para classificar as displasias epiteliais orais de baixo a alto grau são de quatro alterações arquiteturais e seis alterações citológicas.

Palavras-chave: câncer oral, leucoplasia, eritroplasia, transformação maligna, displasia epitelial, diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Potentially Malignant Oral Disorders (PMOD) may precede the development of oral squamous cell carcinoma (OSCC). After the clinical diagnosis of these potentially malignant disorders, biopsy is necessary for histopathological examination and assessment of the severity of epithelial changes, which can range from epithelial hyperplasia, hyperkeratosis, acanthosis to epithelial dysplasia. For the diagnosis of epithelial dysplasia, architectural and cytological alterations of the epithelium should be observed. It is well evidenced that leukoplakias and erythroplakias with epithelial dysplasia have a higher potential to progress to OSCC, however, existing evaluation criteria for the diagnosis of epithelial dysplasia generate significant diagnostic disparity among different pathologists, affecting clinical decision-making and patient management. The classification system of epithelial dysplasias according to the World Health Organization (WHO) suggests an evaluation based on thirds of the epithelium as part of the diagnostic criteria. Kujan et al. (2006) proposed a binary system that divided oral epithelial dysplasia into low and high grade based on the number of architectural and cytological structures observed in the dysplastic epithelium. However, in 2022, changes were proposed in this WHO classification system, including new criteria in the update of the 5th Edition of the WHO Classification of Head and Neck Tumours. Therefore, it is important to verify how these changes influence the prognostic prediction of oral dysplasia classification. This study aims to compare the diagnoses and classification of epithelial dysplasia using the WHO criteria established in 2022 with the previous criteria and evaluate their effectiveness in predicting malignant transformation, thus aiding in early detection of OSCC and improving patient prognosis. For this purpose, histological slides of leukoplakia, erythroplakia, or leukoerythroplakia from the oral pathology archive of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) and from the Surgical Pathology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were evaluated. The histological slides included in the study were analyzed by three calibrated and blinded pathologists regarding case evolution. Cases were graded according to the WHO classification of 2017 and 2022 into mild, moderate, or severe dysplasias; also classified according to Kujan et al. (2006) into low and high grade. All architectural and cytological criteria present were recorded for each case. The majority of PMOD cases affected smokers (n=84) with lesions diagnosed as leukoplakia (n=163) and subjected to incisional biopsy (n=114). Lesions in high-risk areas, clinically manifested as red lesions, showed a higher propensity for malignant transformation (p<0.001). The analysis revealed a progressive increase in malignant transformation with the severity of epithelial dysplasia, remaining consistent with the WHO 2017 criteria and Kujan's Binary System, even after the introduction of the new WHO criteria in 2022. In the multivariable analysis, cell shape alteration was associated with an increased risk of malignant transformation. The ROC (receiver operating characteristic) curve established cutoff points indicating that 4 architectural alterations (area under the curve = 0.733, sensitivity = 0.735, and specificity = 0.733) and 6 cytological alterations (area under the curve = 0.796, sensitivity = 0.735, and specificity = 0.738) were predictive of malignant transformation. The Kaplan-Meier survival curve demonstrated that patients reaching this cutoff point had a faster progression to the outcome. It was observed that malignant transformation was equally predicted by both systems of classification of epithelial dysplasias and that among the evaluation characteristics, cell shape alteration emerged as an independent prognostic factor for this outcome. The study demonstrated that the best cutoff

point for classifying oral epithelial dysplasias from low to high grade are four architectural alterations and six cytological alterations.

Keywords: oral cancer, leukoplakia, erythroplakia, malignant transformation, epithelial dysplasia, early diagnosis.

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	10
1.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL E DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS	10
1.2 DIAGNÓSTICO DA DISPLASIA EPITELIAL.....	14
1.3 CLASSIFICAÇÃO DA DISPLASIA EPITELIAL ORAL	15
1.4 JUSTIFICATIVA	19
2. OBJETIVO	21
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	Erro! Indicador não definido.
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS	24
ANEXO A – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E HÁBITOS).....	27
ANEXO B – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS)	28
ANEXO C – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS)	29
ANEXO D – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (DESFECHO)	30

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL E DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS

Dentre os tumores malignos que mais acometem o homem está o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECCP). O CECCP se origina da transformação maligna das células epiteliais da mucosa da cavidade bucal, orofaringe, laringe e hipofaringe, sendo a cavidade bucal o sítio mais frequente (85%) (SUNG *et al.*, 2021). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, são esperados 704 mil novos casos de câncer no Brasil para cada triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência (Instituto Nacional de Câncer, 2022). O CECCP é a sétima malignidade mais comum e causa cerca de 350.000 mortes por ano em todo o mundo (SUNG *et al.*, 2021). Números tão elevados de mortalidade são associados ao diagnóstico inicial tardio, no qual a maioria dos pacientes já apresenta uma lesão local agressiva que requer um tratamento multidisciplinar complexo envolvendo ressecção cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Mesmo com estas abordagens, que frequentemente resultam em um tratamento mutilador com impacto significativo na qualidade de vida do paciente, 50% dos pacientes irão apresentar recidiva em até 2 anos após o tratamento e morrerão em função da doença (HADDAD; SHIN, 2008; CITRON *et al.*, 2017). Sendo assim, a busca por meios de diagnóstico precoce que melhore a qualidade de vida e melhore o prognóstico dos pacientes se faz necessária.

O carcinoma espinocelular (CEC) na cavidade bucal pode ser precedido por distúrbios orais potencialmente malignos (DOPM) que podem progredir ao longo do tempo (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007). Os DOPM podem ser definidos como quaisquer anormalidades na mucosa oral que estão associadas a um risco significativamente aumentado de desenvolver câncer bucal (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Os DOPM podem ser classificados clinicamente em leucoplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa oral, lesão palatina associada ao tabagismo reverso, líquen plano oral, lúpus eritematoso discoide, disceratose congênita, epidermólise bolhosa, leucoplasia verrucosa proliferativa e displasia associada ao HPV (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007; GANESH *et al.*, 2018; MULLER; TILAKARATNE, 2022).

A terminologia para distúrbios que precedem o desenvolvimento de cânceres evoluiu ao longo dos anos para se alinhar com maior evidência científica e refletir os avanços do tempo na compreensão da história natural desses distúrbios. O conceito de “pré-câncer” foi introduzido em 1805 quando um grupo de médicos europeus sugeriu que existem doenças benignas que podem se transformar em malignidades invasivas se acompanhadas por um longo período (BAILLIE; SIMMS, 1806). Esse critério se manteve até o ano de 2005, quando diferentes especialistas, de diversas partes do mundo, se reuniram em um workshop da Organização Mundial da Saúde (OMS). A decisão deste encontro, publicada em 2007, propôs uma mudança nos termos anteriormente utilizados como “pré-câncer”, “lesões precursoras epiteliais”, “pré-maligno”, “pré-cancerígeno” e “lesão intra-epitelial” para desordens orais potencialmente malignas (DOPM). “Potencialmente maligno” implica que nem todos os pacientes diagnosticados com essas alterações na mucosa desenvolverão uma neoplasia maligna (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007). Também não quer dizer que um carcinoma surgirá exatamente no local onde uma DOPM foi diagnosticada anteriormente. A presença de uma DOPM é apenas um dos vários fatores que aumentam o risco de desenvolvimento do câncer oral (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018). Em março de 2020, o Centro Colaborador OMS para o Câncer Oral no Reino Unido organizou um workshop que contou com a participação de especialistas convidados para discutir os avanços no conhecimento e as recentes mudanças na compreensão das Desordens Orais Potencialmente Malignas. Nesse workshop foi reafirmado que as desordens orais potencialmente malignas representam lesões com diferentes diagnósticos clínicos na avaliação inicial, onde uma proporção dessas lesões pode apresentar o desenvolvimento de câncer durante um período de acompanhamento. (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), leucoplasia é um termo clínico usado para descrever uma placa branca de risco questionável após a exclusão de outras patologias conhecidas (MULLER; TILAKARATNE, 2022). Tendo em vista esse aspecto, o diagnóstico clínico da leucoplasia é realizado por exclusão, descartando outras patologias semelhantes da mucosa bucal. Frente ao diagnóstico clínico de leucoplasia (Figura 1A e 1B), a realização do exame histopatológico é mandatória para a identificação das alterações epiteliais (VAN DER WAAL, 2009). A leucoplasia oral é a DOPM mais frequentemente encontrada, com uma prevalência global de 4,1% (MELLO *et al.*, 2018).

Do mesmo modo que a leucoplasia, a eritroplasia é definida como uma mancha ou placa avermelhada (Figura 1C) que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra doença definível (VAN DER WAAL, 2009; (MULLER; TILAKARATNE, 2022). A localização mais frequente é assoalho da boca e palato mole, e acomete com mais frequência pessoas de meia idade ou idosos (YARDIMCI *et al.*, 2014). Embora seja uma lesão rara, com prevalência global <0,1% (MULLER; TILAKARATNE, 2022), sua taxa de transformação maligna é maior do que das outras DOPM (WETZEL; WOLLENBERG, 2020). Em uma revisão realizada por Villa, Villa e Abati (2011) a taxa de lesões eritroplásicas que sofreram transformação maligna variou de 14% a 66%. O alto risco de transformação maligna baseia-se no fato de que histologicamente se apresenta comumente como displasia epitelial, carcinoma *in situ* ou já como carcinoma espinocelular (REICHART; PHILIPSEN, 2005).

Lesões mistas com áreas brancas e vermelhas são denominadas leucoeritroplasias e usualmente as áreas vermelhas apresentam alterações epiteliais mais severas (Figura 1D) (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021).

O maior desafio para o diagnóstico precoce é a limitação em diferenciar lesões potencialmente malignas com alto risco de transformação para CEC, das lesões de baixo risco de malignização. Os autores Kalavrezos e Scully (2015), relatam que em um período de 10 anos, de 3 a 30% das leucoplasias sofrem transformação maligna, mas a grande amplitude dos dados demonstra a dificuldade em prever tal acontecimento. Isso reforça a importância da identificação precoce de lesões potencialmente malignas pelos profissionais de saúde, uma vez que o quanto antes o diagnóstico for definido, melhor será o prognóstico e a sobrevida desses pacientes.



Fonte: adaptado de Muller; Tilakaratne (2022).

Figura 1. Desordens Potencialmente Malignas. A) Leucoplasia: Lesão em borda de língua com leve ceratose na periferia e zonas de ceratose em seu interior, juntamente com mucosa com superfície levemente pontilhada. A biópsia mostrou displasia moderada. B) Leucoplasia: Grande leucoplasia em borda de língua e ventre, algumas margens bem definidas, posteriormente com margens mal definidas. C) Eritroplasia: Mancha vermelha irregular e achatada em borda de língua. Displasia severa estava presente na biópsia. D) Leucoeritroplasia, uma mancha mista vermelha e branca em borda de língua. O componente da leucoplasia é não homogêneo, com áreas nodulares ceratóticas.

1.2 DIAGNÓSTICO DA DISPLASIA EPITELIAL

As DOPM são reconhecidas e definidas clinicamente, podendo ou não apresentar displasia epitelial. A displasia epitelial oral (DEO) é um distúrbio crônico e progressivo do epitélio oral, caracterizado por maturação e estratificação anormais do epitélio de superfície (LUMERMAN; FREEDMAN; KERPEL, 1995). Esse distúrbio está associado a um risco estatisticamente aumentado de progressão para o CEC (WARNAKULASURIYA, 2009; BRAY *et al.*, 2018). O exame histopatológico categoriza as características histológicas dessas lesões potencialmente malignas em displásicas - quando o epitélio mostra alterações arquiteturais associadas a atipias celulares - e não displásicas - quando hiperplasia epitelial e/ou hiperqueratose e/ou acantose são observadas (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2008).

Mesmo quando a displasia está presente, isso apenas indica um risco aumentado de transformação maligna, mas a maioria das lesões displásicas nunca se transforma durante a vida do paciente, e o tempo para o desfecho naquelas que se transformam é altamente variável (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

O reconhecimento da displasia epitelial fornece informações úteis ao clínico, mas a graduação dessas alterações deve fornecer evidências mais precisas sobre o risco e o provável desfecho da transformação maligna, embora isso nem sempre tenha sido comprovado em estudos de lesões bucais (ARDUINO *et al.*, 2009; DOST *et al.*, 2014; HOLMSTRUP *et al.*, 2006). A graduação deve facilitar a estratificação dos pacientes para protocolos de manejo adequados, mas não é um indicador exclusivo para escolha do tratamento.

As graduações de displasia não são categorias diagnósticas definidas que podem ser atribuídas com precisão, são estimativas subjetivas de um conjunto de alterações. Mesmo que a graduação de displasia fosse um processo perfeito, esse processo nem sempre poderia estimar com precisão o risco devido ao erro de amostragem e às intervenções de tratamento. No entanto, esse sistema possui grande utilidade clínica e continua sendo o padrão de cuidado para orientar o manejo de DOPM (ODELL *et al.*, 2021). Para que um sistema de graduação seja clinicamente útil, ele deve ser reprodutível, e a avaliação histológica deve refletir o potencial maligno da lesão. Muitos desses sistemas são baseados na classificação de lesões precursoras em outros locais do corpo, incluindo Neoplasia Intraepitelial Escamosa (NIE) do colo do útero e a classificação de Ljubljana da Laringe (IZUMO, 2011;

WARNAKULASURIYA *et al.*, 2008).

1.3 CLASSIFICAÇÃO DA DISPLASIA EPITELIAL ORAL

Na tentativa de aprimorar a classificação das displasias epiteliais orais, diferentes métodos de gradação foram propostos ao longo das últimas décadas. Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu cinco estágios histopatológicos em lesões precursoras epiteliais: hiperplasia escamosa, displasia leve, displasia moderada, displasia grave e carcinoma *in situ* (CIS). Os critérios para diagnosticar a displasia epitelial envolvem alterações arquiteturais e citológicas (Tabela 1). Com base nessas alterações, o epitélio era dividido em "terços" e as lesões eram classificadas de acordo com esses cinco estágios (VAN DER WAAL, 2009 e BARNES *et al.*, 2005).

Tabela 1: Critérios diagnósticos da OMS para displasia epitelial oral em 2005.

Classificação OMS	
Características Arquiteturais (2005)	Características Citológicas (2005)
Estratificação epitelial irregular	Alteração do tamanho do núcleo
Perda da polaridade das células basais	Alteração do formato do núcleo
Projeção epitelial em forma de gota	Alteração do tamanho celular
Aumento no número de figuras de mitose	Alteração do formato celular
Figuras de mitose superficial anormais	Aumento da relação núcleo e citoplasma
Ceratinização prematura em células individuais	Aumento no tamanho nuclear
Pérola de ceratina com projeções epiteliais	Figuras de mitoses atípicas
	Alteração do tamanho e número do nucléolo
	Hipercromatismo

No entanto, este padrão de classificação por terços propostos pela OMS gera grande variabilidade de diagnóstico entre os patologistas, assim como grande subjetividade, com baixos níveis de concordância inter e intra-examinador e dificuldade para prever o risco de transformação maligna de cada displasia epitelial. Isso faz com que a prática laboratorial e resultados de pesquisas sejam enviesados pelo avaliador, gerando resultados não reprodutíveis e prejudicando a conduta clínica no manejo do paciente (KUJAN *et al.*, 2007; SPEIGHT *et al.*, 2015; SHUBHASINI *et al.*, 2017). Na tentativa de diminuir essa

subjetividade, surgiu o sistema binário proposto por Kujan *et al.* (2006), como uma tentativa de facilitar o processo diagnóstico, propondo a contagem das alterações arquiteturais e estruturais para classificação de displasia epitelial oral em baixo ou alto grau de alterações. De acordo com esta proposta o ponto de corte entre baixo e alto grau de displasia epitelial são quatro alterações arquiteturais e cinco alterações citológicas independentemente do nível epitelial em que essas alterações se encontram. Essa proposta de classificação das displasias epiteliais orais foi reforçada por outros autores como e Warnakulasuriya *et al.* (2008) e Nankivell *et al.* (2013).

Em 2017 a OMS determinou algumas alterações na classificação das displasias epiteliais. As categorias diagnósticas foram reduzidas de quatro para três (displasia leve, displasia moderada e displasia severa) combinando a displasia grave com o carcinoma *in situ* (REIBEL *et al.*, 2017). Em relação às alterações arquiteturais, o critério de ‘perda de coesão’ foi adicionado como uma característica arquitetural. Já nas características citológicas, o critério ‘aumento do tamanho nuclear’ foi removido, pois se considerou que isso estava incluído no critério ‘aumento da relação núcleo-citoplasma’ (Tabela 2).

Tabela 2: Critérios diagnósticos da OMS para displasia epitelial oral em 2017.

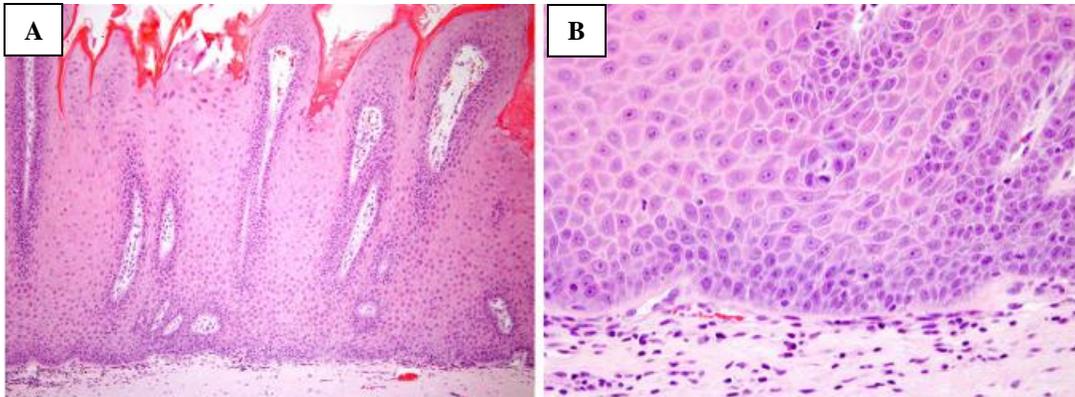
Classificação OMS	
Características Arquiteturais (2017)	Características Citológicas (2017)
Estratificação epitelial irregular	Alteração do tamanho do núcleo
Perda da polaridade das células basais	Alteração do formato do núcleo
Projeção epitelial em forma de gota	Alteração do tamanho celular
Aumento no número de figuras de mitose (movido para características citológicas)	Alteração do formato celular
Figuras de mitose superficial anormais (agora: mitoses elevadas no epitélio)	Aumento da relação núcleo e citoplasma
Ceratinização prematura em células individuais (agora: ceratinização prematura generalizada)	Figuras de mitoses atípicas
Pérola de ceratina com projeções epiteliais	Alteração do tamanho e número do nucléolo
Perda da coesão das células epiteliais	Hipercromatismo

Recentemente Woo (2019) propôs, além dos critérios já sugeridos pela OMS previamente (Tabela 3), outras características que se relacionam com a arquitetura tecidual em menor aumento como: a diferenciação em epitélio verrucoso ou papilar (Figura 2),

hiperplasia epitelial volumosa (tecido epitelial é múltiplas vezes a espessura do epitélio normal), epitélio atrófico com hiperqueratose associado a áreas “skip” (alternadas) (Figura 3) e segmentos com projeções epiteliais em forma de gota como alterações arquiteturais importantes que podem ou não estarem associadas a displasia epitelial oral. Em maior aumento, a autora chama a atenção às alterações citológicas e cita a presença de células com citoplasma “vítreo”, figuras de mitose na camada mais superficial do epitélio e pérola de ceratina nas projeções epiteliais como novas alterações citológicas para auxiliar na classificação das displasias (WOO, 2019). Algumas dessas alterações propostas pela autora foram adicionadas na atualização da 5ª Edição da OMS na Classificação e de Tumores de Cabeça e Pescoço: Tumores da Cavidade Oral e Língua (MULLER; TILAKARATNE, 2022).

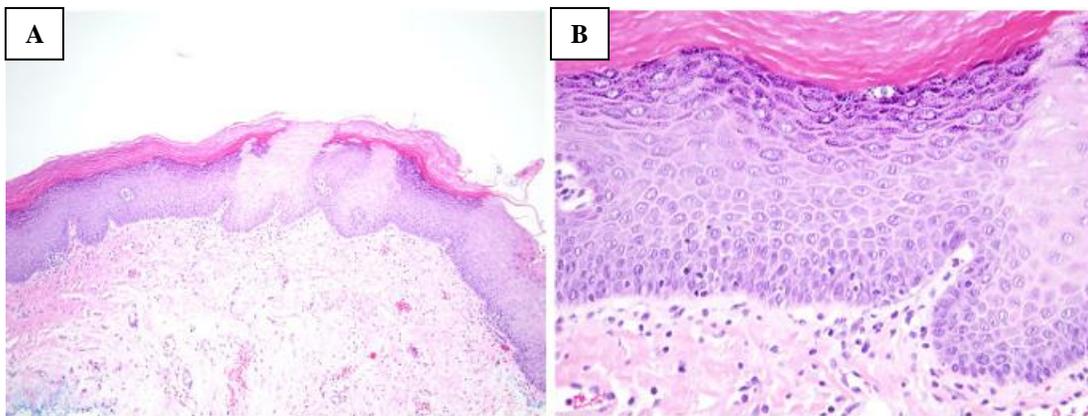
Tabela 3: Modificações nos critérios diagnósticos da OMS para displasia epitelial oral.

Classificação OMS	
Características Arquiteturais (2017)	Características Citológicas (2017)
Estratificação epitelial irregular	Alteração do tamanho do núcleo
Perda da polaridade das células basais	Alteração do formato do núcleo
Projeção epitelial em forma de gota	Alteração do tamanho celular
Aumento no número de figuras de mitose (movido para características citológicas)	Alteração do formato celular
Figuras de mitose superficial anormais (agora: mitoses elevadas no epitélio)	Aumento da relação núcleo e citoplasma
Ceratinização prematura em células individuais (agora: ceratinização prematura generalizada)	Figuras de mitoses atípicas
Pérola de ceratina com projeções epiteliais	Alteração do tamanho e número do nucléolo
Perda da coesão das células epiteliais	Hipercromatismo
Aditivos 2022	Aditivos 2022
Padrão de queratina alterada para o sub-sítio oral	Ceratinização de células individuais
Arquitetura verrucosa ou papilar	Mitoses apoptóticas
Extensão das alterações até os ductos das glândulas salivares menores	Aumento do tamanho nuclear
Margens abruptas definidas para as alterações	
Múltiplos padrões diferentes de displasia	
Lesões "skip" (alternadas) ou multifocais	
Compartimento proliferativo expandido	
Ninhos/agrupamentos de células basais	
Ceratinização prematura generalizada	



Fonte: adaptado de Woo (2019).

Figura 2. Imagem ilustrativa do aspecto de hiperplasia verrucosa atípica. A) Em menor aumento observa-se hiperplasia verrucosa atípica. B) Imagem em maior aumento da figura A mostrando perda da polaridade das células epiteliais, perda da estratificação epitelial e hiperchromatismo com evidência mínima de displasia.



Fonte: adaptado de Woo (2019).

Figura 3. Imagem representativa do critério seguimentos em “skip”. A) Em menor aumento observa-se hiperqueratose e atrofia epitelial com segmentos “skip”. B) Imagem em maior aumento da figura A evidenciando lesão “skip”.

1.4 JUSTIFICATIVA

A classificação das displasias epiteliais orais é uma questão controversa e é difícil chegar a um consenso entre examinadores de diferentes regiões do mundo, pois os critérios de classificação são subjetivos. A última edição da OMS de 2022 propõe expandir as características arquiteturais e citológicas das displasias epiteliais para auxiliar na classificação. Com a sugestão de novos critérios de classificação das displasias epiteliais é importante avaliar o quanto os novos critérios conseguem prever o comportamento das lesões.

Estudos começaram a realizar avaliações das classificações existentes com o objetivo de determinar qual seria o sistema com maior capacidade de prever o desfecho de transformação maligna das DOPM. No estudo de Sperandio *et al.* (2023) foi avaliado a precisão dos dois sistemas de classificação, OMS (2017) e Kujan (2006), na previsão de transformação maligna em uma coorte de 878 indivíduos diagnosticados com leucoplasia oral. Os resultados apontaram que o sistema de três níveis da OMS apresentou valor prognóstico superior ao sistema binário e a combinação de ambos os sistemas para classificar lesões intermediárias pode melhorar a avaliação de risco.

Já, o estudo de Mahmood *et al.* (2022) utilizou lâminas histológicas digitalizadas de uma coorte de 109 casos de DOPM para avaliar a prevalência de características citológicas e arquiteturais e a concordância entre patologistas experientes, com o intuito de validar quais seriam as características individuais mais importantes e relacionadas com desfecho de transformação maligna. Nesse estudo, os resultados encontrados demonstram uma correlação entre características histológicas individuais da displasia epitelial oral e seu prognóstico.

Uma das sugestões apresentadas para superar as limitações da classificação é completar o diagnóstico com informações clínicas e marcadores moleculares (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; RANGANATHAN; KAVITHA, 2019). No entanto, o uso de marcadores imunohistoquímicos e moleculares ainda não é uma realidade na maioria dos centros por seu alto custo, necessidade de recursos humanos altamente qualificados e dificuldade de padronização. O diagnóstico microscópico de displasia epitelial ainda é um dos critérios mais utilizados para predição de risco de desenvolver câncer de cabeça e pescoço, mas é altamente subjetivo e requer experiência. Além disso, muitos locais não têm acesso a um patologista bucal experiente.

Atualizar a classificação de DOPM não é apenas uma questão acadêmica, mas uma necessidade para os clínicos que tomam decisões de manejo baseadas em evidências para pacientes diagnosticados com essas desordens. Tais decisões podem influenciar no desfecho e sobrevida dos pacientes, além de afetar sua qualidade de vida, sendo necessário considerá-las cuidadosamente para minimizar os riscos tanto de subtratamento quanto de supertratamento.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar os diagnósticos e a classificação da displasia epitelial utilizando os critérios da OMS estabelecidos em 2022 com os critérios anteriores da OMS de 2017 e os critérios propostos por Kujan (2006) e avaliar sua eficácia em prever a transformação maligna.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar os diferentes critérios de diagnósticos microscópicos de displasia epitelial em DOPM com acompanhamento e diagnóstico de transformação maligna e avaliar qual sistema de critérios diagnósticos foi capaz de prever melhor a evolução das lesões.
- Avaliar individualmente a relação entre cada critério arquitetural e citológico de displasia epitelial com a evolução das lesões.
- Definir um ponto de corte para o número de alterações arquiteturais e citológicas para predição da transformação maligna.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou as novas características histológicas arquiteturais e citológicas adicionadas pela OMS para a classificação das displasias epiteliais orais, com o objetivo de identificar quais alterações poderiam estar mais relacionadas com o desfecho de transformação maligna. Como o diagnóstico de displasia epitelial oral é bastante subjetivo, é de extrema importância estudos quantitativos com o intuito de tornar esse processo mais objetivo e claro para os patologistas.

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço é uma malignidade comum e que causa muitas mortes por ano, tornando-se um tema relevante de estudo. Estudar desordens orais potencialmente malignas é necessário pois essas lesões, quando diagnosticadas de forma correta, influenciam no manejo clínico do paciente através da determinação de tempo de acompanhamento e conduta clínica. Nosso estudo teve limitações como a falta de dados não preenchidos nos prontuários com informações do paciente e dificuldade de localizar algumas lâminas histológicas. Tornar esses processos mais informatizados, como lâminas digitalizadas anexas aos prontuários e questionários sobre hábitos dos pacientes incluídos nos prontuários eletrônicos diminuiriam essas limitações.

Além disso, esse estudo propôs um novo ponto de corte de diagnóstico das displasias epiteliais orais de baixo para alto grau. Tal ponto de corte permite incluir as novas alterações propostas pela OMS, o que permite um diagnóstico mais preciso e, conseqüentemente, um melhor manejo do tratamento do paciente. Também, apresentamos registros de imagens histológicas dessas novas características, com o objetivo de ilustrar de forma mais clara quais seriam as novas alterações arquiteturais e citológicas. Na nossa amostra, determinamos que o melhor ponto de corte para classificar as displasias epiteliais orais de baixo e alto grau seriam de quatro alterações arquiteturais e seis alterações citológicas. Entre as alterações individuais listadas pela OMS, observamos que várias estão associadas à transformação maligna, mas em uma análise multivariada, a única que permaneceu como fator prognóstico independente foi a alteração da forma celular.

Uma maior clareza nas definições (e exemplos) de características arquiteturais e citológicas é de grande benefício para os patologistas no diagnóstico e classificação de DOPM e ajudará a melhorar o acordo intraobservador. Existe uma necessidade para o desenvolvimento de um conjunto mínimo universal de dados para o diagnóstico das

displasias epiteliais orais, assim como, apontar se existem características que tem maior relevância nesse diagnóstico.

Mais estudos com coortes multicêntricas sobre o tema são necessários para uma análise prospectiva com o objetivo de explorar o impacto de outros determinantes clínicos (como fatores de risco), bem como os efeitos do tratamento e da frequência de acompanhamento dos pacientes. Com mais estudos de acompanhamento dos pacientes será possível identificar quais alterações histológicas estão fortemente relacionadas com o desfecho de transformação maligna, permitindo relacioná-las com diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

REFERÊNCIAS

ARDUINO, Paolo G. et al. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 38, n. 6, p. 540-544, 2009.

BAILLIE, Simms; SIMMS, W. Queries and responses from the Medical Committee of the Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer. **Edinburgh Med Surg J**, v. 2, p. 382-9, 1806.

BARNES, Leon et al. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. 2005.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

CITRON, Francesca et al. An Integrated Approach Identifies Mediators of Local Recurrence in Head and Neck Squamous Carcinoma miRNAs Regulate EMT in HNSCC. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 14, p. 3769-3780, 2017.

DOST, Frederic et al. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 117, n. 3, p. 343-352, 2014.

EL-NAGGAR, A.; CHAN, J.; GRANDIS, J.; TAKATA, T.; SLOOTWEG, P. Odontogenic and maxillofacial bone tumours. **WHO Classification of Head and Neck Tumors**, v. 9, p. 204–260, 2017.

GANESH, Divya et al. Potentially malignant oral disorders and cancer transformation. **Anticancer research**, v. 38, n. 6, p. 3223-3229, 2018.

HADDAD, Robert I.; SHIN, Dong M. Recent advances in head and neck cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 11, p. 1143-1154, 2008.

HOLMSTRUP, P. et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. **Oral oncology**, v. 42, n. 5, p. 461-474, 2006.

INCA. Câncer de boca. [cited 2023 Apr 7]. Available from: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/tipos/boca>.

IZUMO, Toshiyuki. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 16, p. 15-26, 2011.

KALAVREZOS, N.; SCULLY, C. Mouth cancer for clinicians part 6: potentially malignant disorders. **Dental update**, [S. l.]. v. 42, n. 9, p. 866-877, out. 2015.

KUJAN, Omar et al. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial

- dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral oncology**, v. 42, n. 10, p. 987-993, 2006.
- KUJAN, Omar et al. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. **Oral oncology**, v. 43, n. 3, p.224-231, 2007.
- LUMERMAN, Harry; FREEDMAN, Paul; KERPEL, Stanley. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 79, n. 3, p. 321-329, 1995.
- MAHMOOD, Hanya et al. Prediction of malignant transformation and recurrence of oral epithelial dysplasia using architectural and cytological feature specific prognostic models. *Modern Pathology*, v. 35, n. 9, p. 1151-1159, 2022.
- MELLO, Fernanda Weber et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 47, n. 7, p. 633-640, 2018.
- MULLER, Susan; TILAKARATNE, Wanninayake M. Update from the 5th Edition of the WorldHealth Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n. 1, p. 54-62, 2022.
- NANKIVELL, Paul et al. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 115, n. 1, p. 87-94, 2013.
- ODELL, Edward et al. Oral epithelial dysplasia: recognition, grading and clinical significance. **Oral diseases**, v. 27, n. 8, p. 1947-1976, 2021.
- RANGANATHAN, Kannan; KAVITHA, Loganathan. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. **Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP**, v. 23, n. 1, p. 19, 2019.
- REIBEL, J. et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. **WHO classification of head and neck tumours**, v. 9, p. 112, 2017.
- REICHART, P. A.; PHILIPSEN, H. P. Oral erythroplakia—a review. **Oncologia oral**, Germany, v.41, n. 6, p. 551-561, jul. 2005.
- SHUBHASINI, A. R. et al. Inter-and intra-observer variability in diagnosis of oral dysplasia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**, v. 18, n. 12, p. 3251, 2017.
- SPEIGHT, Paul M. et al. Interobserver agreement in dysplasia grading: toward an enhanced goldstandard for clinical pathology trials. **Oral surgery, oral medicine, oral**

pathology and oral radiology, v. 120, n. 4, p. 474-482. e2, 2015.

SPEIGHT, Paul M.; KHURRAM, Syed Ali; KUJAN, Omar. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 6, p. 612-627, 2018.

SPERANDIO, Marcelo et al. Oral epithelial dysplasia grading: Comparing the binary system to the traditional 3-tier system, an actuarial study with malignant transformation as outcome. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 52, n. 5, p. 418-425, 2023.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.

VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral Oncol**, v. 45, n. 4-5, p. 317-23, 2009.

VILLA, A.; VILLA, C.; ABATI, S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. **Australian Dental Journal**, Miliano, v. 56, n. 3, p. 253-256, jul. 2011.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 37, n. 3, p. 127-133, 2008.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, Newell W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 36, n. 10, p. 575-580, 2007.

WARNAKULASURIYA, Saman et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral diseases**, v. 27, n. 8, p. 1862-1880, 2021.

WARNAKULASURIYA, Saman. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral oncology**, v. 45, n. 4-5, p. 309-316, 2009.

WETZEL, S. L.; WOLLENBERG, J. Oral Potentially Malignant Disorders. **Dental Clinics of North America**, [S. L.]. v.64, n.1, p. 25-37, jan. 2020.

WOO, Sook-Bin. Oral epithelial dysplasia and premalignancy. **Head and neck pathology**, v. 13, n.3, p. 423-439, 2019.

YARDIMCI, G. et al. Precancerous lesions of oral mucosa. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, Istanbul, v. 2, n.12, p. 866, dez. 2014.

ANEXO A – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E HÁBITOS)

Perfil Sociodemográfico E Hbitos

Editing existing Record ID 1.	
Record ID	<input type="text"/>
Identificação	<input type="text"/>
Origem <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Número AP/HP <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Ano diagnóstico <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Age	<input type="text"/>
Sex	<input type="text"/>
raça <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
fumo <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Quantidade cigarros por dia	<input type="text"/>
Anos de fumo	<input type="text"/>
Consumo álcool <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
tipo álcool consumido	<input type="text"/>
Quantidade álcool doses por semana (1 copo cerveja= 1 taça de vinho = 1 dose de destilado)	<input type="text"/>
consumo chimarrão <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
exposição solar <small>* must provide value</small>	<input type="text"/>
Form Status	
Complete?	<input type="text" value="Complete"/>

ANEXO B – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS)

Características Clínicas

Editing existing Record ID 1.	
Record ID	<input type="text"/>
histórico de trauma local	<input type="text" value="não informado"/>
tipo de biópsia <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="não informado"/>
aspecto clínico <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="lesão branca"/>
localização	<input type="text" value="bordo de língua"/>
localização agrupada <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="alto risco (assoalho bucal, borda de língua, ç"/>
Diagnóstico Clínico <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="leucoplasia"/>
Form Status	
Complete?	<input type="text" value="Complete"/>

ANEXO C – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS)

Características Microscópicas

Editing existing Record ID 1.	
Record ID	
Diagnóstico laudo <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="displasia epitelial"/>
Diagnóstico projeto <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="displasia epitelial"/>
Classificação displasia OMS <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="moderada"/>
Classificação displasia Kujan 2006 <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="alto grau (4 arquiteturais/ 5 citológicas)"/>
Classificação displasia Kujan 2022 <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="alto grau (4 arquiteturais/ 5 citológicas)"/>
2017/2022 ARQ -Estratificação epitelial irregular <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
2017/2022 ARQ -Perda da polaridade das células basais <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
2017/2022 ARQ - Projeção epitelial em forma de gota <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
2017/2022 ARQ - Mitoses em camadas superficiais <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No reset
2017 / 2022 ARQ - Pérola de ceratina nas projeções epiteliais <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No reset
2017 / 2022 ARQ - Perda da coesão das células epiteliais <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
* 2017 ARQ - Ceratinização prematura em células individuais <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No reset
** 2017 ARQ / 2022 CITO -Aumento do número de figuras de mitose <small>* must provide value</small>	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No reset
2022 ARQ - Padrão de queratina alterada para o sub-sítio oral <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No reset
2022 ARQ - Arquitetura verrucosa ou papilar <small>* must provide value</small>	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No reset

ANEXO D – QUESTIONÁRIO APLICADO PARA CLASSIFICAÇÃO DAS LÂMINAS HISTOLÓGICAS (DESFECHO)

Desfecho

 Editing existing Record ID 1.	
Record ID	<input type="text"/>
evolução <small>* must provide value</small>	<input type="text" value="piora histológica"/>
tempo de acompanhamento em meses	<input type="text" value="48"/>
Form Status	
Complete?	<input type="text" value="Complete"/>