

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II**

**EDUARDO MADRUGA LOMBARDO**

**LEUCOPLASIA BUCAL: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS,  
MICROSCÓPICOS E CONDUTA**

Porto Alegre  
2010

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

LEUCOPLASIA BUCAL: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS,  
MICROSCÓPICOS E CONDUTA

Trabalho de Conclusão de Curso,  
apresentado como requisito  
obrigatório para obtenção do grau de  
Cirurgião-Dentista pela Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Vinícius Coelho Carrard

Porto Alegre  
2010

EDUARDO MADRUGA LOMBARDO

LEUCOPLASIA BUCAL: EPIDEMIOLOGIA, ASPECTOS CLÍNICOS,  
MICROSCÓPICOS E CONDUTA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito  
obrigatório para obtenção do grau de  
Cirurgião-Dentista pela Faculdade de  
Odontologia da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, submetido à  
Banca Examinadora e considerado  
aprovado em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de  
\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Vinícius Coelho Carrard  
Orientador - UFRGS

---

Prof. Dr. Marcus Vinícius Reis Só  
Membro da banca – UFRGS

---

Prof. Dr. Marco Antônio Trevizani  
Membro da banca - UFRGS

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Beatriz e Luiz, meus portos seguros, fontes infinitas de motivação, coragem e carinho. Mãe, integridade e coerência em pessoa, deixo aqui registrada a promessa de manter a cabeça erguida sempre e não me “michar” para nada. Pai, meu centroavante “trombador”, serás sempre meu exemplo caseiro de garra e afeto. Veio de casa a premissa de que o esforço nutre nossos sonhos.

Ao meu orientador Vinícius Carrard, pelo profissionalismo, acima de tudo, e por ter participado comigo desta empreitada, por ter ouvido as minhas inquietações, por compreender as minhas angústias, limitações e qualidades, pela disponibilidade e pela segurança transmitida. Agradeço, de coração, a amizade insubstituível, a parceria de corrida, o “papo-furado” nos momentos de descontração e a orientação (da qual sou suspeito de comentar). Torço que este seja o primeiro de outros trabalhos em conjunto.

À Profa. Anna Christina Fossati, pelo incentivo ao conhecimento e pelos minutos semanais preciosos de conversa.

Ao Prof. Pantelis Varvaki Rados, cujas inesquecíveis aulas instigaram o gosto e interesse pela patologia.

À cirurgiã-dentista Adriane Fagundes, ex-veterana de faculdade e amiga eterna, por todas as oportunidades de pesquisa e de trabalho.

À bibliotecária Rejane Raffo Klaes, pelo comprometimento e pelo instigante (e surpreendente) interesse em ensinar.

À biblioteca Malvina Vianna Rosa da Faculdade de Odontologia da UFRGS que por muitas horas me abrigou e forneceu suporte para que este trabalho se concretizasse.

À família, pelo apoio e compreensão que não podem ser medidos em palavras.

Aos amigos, que mesmo na minha ausência nos jogos de futebol e eventos, continuaram torcendo pelo meu sucesso.

À ATO 2010/2, pela companhia nessa jornada tortuosa. Em especial, às colegas Bianca Heck, Bruna Selbach, Carolina Hoppe, Carolina Machado, Renata d'Amore e Karina Siqueira que foram (e continuarão sendo, talvez não em presença, mas em espírito) os motivos do meu sorriso diário.

À Faculdade de Odontologia da UFRGS, pela vivência e pelos ensinamentos. Aqui me tornei cirurgião-dentista e, antes de tudo, cidadão do mundo. Espero que a graduação não seja meu último contato com esta instituição. O bom filho à casa retorna.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>cm</b>	Centímetros
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
<b>HIV</b>	<i>Human immunodeficiency virus</i>
<b>HPV</b>	<i>Human papilloma virus</i>
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal

## RESUMO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito de Leucoplasia Bucal, enfocando em epidemiologia, características clínicas e microscópicas, bem como no tratamento, no prognóstico e na importância do acompanhamento clínico longitudinal. A leucoplasia é definida como uma mancha ou placa branca, não removível por raspagem e que não pode ser classificada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença. Pode ocorrer em qualquer região da mucosa e possui risco de malignização. Sua etiologia está fortemente relacionada com consumo de tabaco. Não há consenso a respeito do papel do álcool, entretanto seu efeito sinérgico com o tabaco é bem documentado. Clinicamente a lesão pode-se ser classificada como homogênea, quando tem superfície e coloração uniforme ou não homogênea, quando tem superfície rugosa ou verrucosa ou quando apresenta áreas avermelhadas. Microscopicamente, a lesão pode apresentar diversos distúrbios de maturação de forma isolada ou conjunta como hiperplasia, hiperqueratose, acantose, displasia ou carcinoma *in situ*. O diagnóstico da leucoplasia é clínico e de exclusão. Uma vez realizado o diagnóstico clínico, é mandatório que se realize biópsia e exame histopatológico. Após a definição do distúrbio de maturação epitelial presente, recomenda-se suspensão dos fatores de risco associada ao acompanhamento clínico e excisão cirúrgica da lesão, quando possível. Alguns métodos auxiliares de diagnóstico estão disponíveis, mas nenhum destes métodos substitui a realização de biópsia e exame histopatológico. O tratamento pode ser não-cirúrgico ou cirúrgico. Os tratamentos não-cirúrgicos incluem o uso de retinóides, beta-caroteno, bleomicina ou terapia fotodinâmica. O tratamento cirúrgico compreende criocirurgia, laser de dióxido de carbono e excisão convencional. Nenhum tratamento disponível é capaz de prevenir recorrência de lesão, tampouco prevenir ou prever transformação maligna. Os fatores de risco para transformação maligna como: gênero feminino, persistência da lesão por um longo período de tempo, presença da lesão em não fumantes, localização em língua ou soalho de boca, lesão maior que 2 cm<sup>2</sup>, aspecto clínico não homogêneo, presença concomitante de *Candida Albicans*. Diante do risco de malignização potencial dessas lesões e da impossibilidade de determinação dos

casos que irão progredir para uma lesão maligna, recomenda-se o controle clínico periódico de todos os pacientes.

**Palavras-chave:** leucoplasia bucal, lesões potencialmente malignas, lesões cancerizáveis.



## SUMÁRIO

1 OBJETIVO _____	8
2 METODOLOGIA _____	9
3 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA _____	10
4 ETIOLOGIA _____	10
4.1 Fumo _____	11
4.2 Bebidas alcoólicas _____	12
4.3 Outros fatores _____	13
5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS _____	15
6 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS _____	16
7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL _____	19
8 TRATAMENTO _____	23
8.1 Tratamento não-cirúrgico _____	24
8.2 Tratamento cirúrgico _____	28
9 PROGNÓSTICO _____	30
10 CONCLUSÃO _____	33
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS _____	34
REFERÊNCIAS _____	35

## **1 OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito de Leucoplasia Bucal, enfocando em epidemiologia, características clínicas e microscópicas, bem como no tratamento, no prognóstico e na importância do acompanhamento clínico longitudinal.

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Acompanhamento clínico longitudinal e manejo de pacientes portadores de leucoplasia bucal”, registrado na Comissão de Pesquisa desta faculdade sob o nº 17910 e pertencente à linha de pesquisa “Câncer Bucal” da área de Patologia Bucal do Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

## 2 METODOLOGIA

Os artigos foram selecionados na base de dados PUBMED, sendo definido como limite o período de 2000 a 2010. Foram realizadas 6 buscas com diferentes combinações de descritores no campo “Título”. Os descritores utilizados foram: “leukoplakia” e “oral” (232 resultados); “oral”, “potentially malignant disorders” (11 resultados), “oral” e “potentially malignant lesions” (121 resultados); “pre-cancerous lesions” e “oral” (5 resultados); “pre-malignant”, “lesions”, “oral” (13 resultados); “pre-malignant”, “lesions” e “oral” (87 resultados). Os artigos relevantes redigidos na língua inglesa foram incluídos nessa revisão. Além dos artigos selecionados por esta estratégia de busca, foram incluídos artigos publicados antes do ano de 2000 que apresentassem índice de citação maior do que 3 ou artigos considerados relevantes encontrados em referências de outros estudos.

### 3 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

Leucoplasia é uma lesão classificada pela Organização Mundial de Saúde como uma lesão potencialmente maligna, uma vez que há maior probabilidade de o câncer desenvolver-se a partir dela do que a partir de um tecido clinicamente normal. Atualmente, este grupo de lesões inclui a leucoplasia, a eritroplasia e a queilite actínica (MARLEY et al., 1996). Leucoplasia é definida como uma mancha ou placa branca, não removível por raspagem e que não pode ser classificada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença (BARNES, EVESON & REICHART, 2005).

Dentre as lesões potencialmente malignas de boca, a leucoplasia é a mais freqüente, com prevalência estimada entre 0,42 e 5% em diferentes populações (BANÓCZY & RIGÓ, 1991; SCHEPMAN et al, 1996; DELILBASI et al, 2003; SCHEIFELE, REICHART & DIETRICH, 2003; JAHANBANI, 2003; FERNANDES, BRANDÃO & DE LIMA, 2008; CARRARD et al, 2010). PETTI (2003) estimou, a partir de uma revisão sistemática, que houve de 54 a 87 milhões de casos de leucoplasia em todo o mundo até o ano 2000.

A leucoplasia apresenta predileção pelo gênero masculino (KOVAC-KAVCIC et al, 2000; SCHEIFELE, REICHART & DIETRICH, 2003; MISHRA et al, 2005), observando-se a relação de 2 a 3 homens afetados para cada mulher (SCHEIFELE, REICHART, DIETRICH, 2003, MISHRA et al, 2005). A maioria dos casos acomete indivíduos da faixa etária que abrange entre a 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> década de vida (SCHEIFELE, REICHART & DIETRICH, 2003).

### 4 ETIOLOGIA

Diversos fatores de risco têm sido associados ao desenvolvimento de leucoplasia, incluindo desde hábitos de exposição a agentes tóxicos e doenças sistêmicas até *status* socioeconômico e estado emocional. A leucoplasia pode também não estar associada a nenhum fator de risco identificado, sendo desta forma, denominada idiopática.

## 4.1 Fumo

O consumo de tabaco nas suas diferentes formas, como fumar, cheirar e mascar, tem sido apontado como o principal fator de risco (BANÓCZY et al, 2001). Sabe-se que o tipo e as formas de consumo de fumo variam regionalmente e interferem de forma significativa na ocorrência e nas características das lesões. Dentro deste contexto, pode-se citar, além do tabaco, o consumo de Noz de Areca, uma semente oriunda de palmeira nativa de regiões da Ásia e da África e do Betel, uma folha de uma espécie de planta “trepadeira” originária das regiões sul e sudeste da Ásia. Geralmente, estes são mascarados em combinação, caracterizando o que é chamado de *Paan* (ou *Betel Quid*), que é, especificamente, a associação de noz de Areca, cal (hidróxido de cálcio em pó) e folhas de Betel (*Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans – IARC screening group, 2003; GUPTA & WARNAKULASURIYA, 2002*).

Em estudo caso-controle, realizado em Kerala (Índia), HASHIBE et al (2000) analisaram 927 casos de leucoplasia e 47.773 controles, constatando relação de dose-resposta entre o hábito de mascar tabaco e o desenvolvimento de leucoplasia. Observou-se que os homens e mulheres apresentaram, respectivamente 37,7 e 3,4 vezes mais chances de apresentar leucoplasia quando mascavam somente tabaco. No que diz respeito ao hábito de fumar tabaco, os homens mostraram 3,3 vezes mais chances de apresentar leucoplasia e as mulheres, 2,0. Tais evidências estão de acordo com outros estudos que também demonstraram relação dose-resposta com o consumo deste produto (GUPTA, 1984, YANG et al, 2010). CHUNG et al (2005) reforçaram esses achados demonstrando risco de 3,69 vezes para o hábito de fumar tabaco somente. Observa-se que o hábito de fumar tabaco é forte fator independente para ocorrência de leucoplasia; indivíduos que fumam mais de 20 cigarros por dia apresentam 6 vezes mais chances de apresentar lesões (DIETRICH et al, 2004).

Em estudo realizado nos Estados Unidos, demonstrou-se forte associação entre leucoplasia e os hábitos de mascar e de cheirar tabaco aromatizado (*snuff*). Verificou-se que os pacientes expostos a esses hábitos tinham aproximadamente 9 vezes mais chances de desenvolver leucoplasia do que os não expostos (FISCHER, BOUQUOT & SHELTON, 2005).

LEE et al (2003) investigaram os fatores de risco para o desenvolvimento de leucoplasia em indivíduos usuários de *betel quid* no sul de Taiwan. Neste estudo, constataram que os indivíduos que não consumiam álcool e não fumavam cigarros e tinham o hábito de mascar *betel quid* apresentaram entre 10 a 15 vezes mais chances de desenvolver leucoplasia. Além disso, nos indivíduos que fumavam tabaco e mascavam betel, observou-se que o efeito era potencializado, aumentando em torno de 40 vezes o risco para o desenvolvimento de leucoplasia.

JACOB et al (2004) estudaram o consumo de betel como fator de risco independente para lesões potencialmente malignas. A partir de um estudo caso-controle, observou-se que o hábito de mascar aumentou em aproximadamente 22 vezes as chances de ocorrência de leucoplasia. Esses achados estão de acordo com os de outros trabalhos realizados (CHUNG et al, 2005; YANG et al, 2010) que também encontraram relação direta entre o hábito de mascar areca e ocorrência de leucoplasia. No estudo de CHUNG et al (2005), demonstrou-se chances 8,6 vezes maiores para desenvolvimento de leucoplasia em pacientes que só mantinham o hábito de mascar areca. Constatou-se, ainda, que as chances de desenvolver leucoplasia aumentavam para pacientes que fumavam e/ou tinham o hábito de consumir álcool, sugerindo a existência de um efeito sinérgico.

No que diz respeito ao tabaco, as evidências sugerem maior tendência de desenvolvimento de leucoplasia em indivíduos que possuem o hábito de mascá-lo. Em relação ao uso do *betel quid*, hábito este bastante comum em países do sudeste asiático, é possível inferir que mascar tal substância supera até mesmo o risco de desenvolvimento de leucoplasia oferecido pelo uso do tabaco. Ainda podemos deduzir que existe provável potencialização dos efeitos do tabaco e do *betel quid* sobre a mucosa quando estas são consumidas concomitantemente.

#### **4.2 Bebidas alcoólicas**

O álcool, como fator etiológico para leucoplasia, também tem sido alvo de investigação. HASHIBE et al (2000) demonstraram relação dose-resposta entre a frequência de ingestão de álcool e o risco de ocorrência de leucoplasia em homens. Os pesquisadores acabaram por identificar o álcool como fator de risco

independente para leucoplasia. Além disso, verificou-se que as mulheres possuíam maiores chances de desenvolver leucoplasia ao consumir álcool do que os homens. Como houve a preocupação em ajustar estas estimativas para fatores de confusão como faixa etária e fumo, pode-se especular que esta maior probabilidade de as mulheres que consomem bebidas alcoólicas apresentarem leucoplasia se deve a maior suscetibilidade biológica diante deste agente. MASEREJIAN et al (2006) realizaram um estudo com 41.158 homens e constataram uma chance 1,5 vezes maior de ocorrência de lesões potencialmente malignas quando estes consumiam bebidas alcólicas. Adicionalmente, neste mesmo estudo, os autores demonstraram risco relativo de 2,5 vezes para o desenvolvimento de leucoplasia em indivíduos consumidores habituais de álcool, particularmente aqueles que consumiam, em média, mais do que 30 gramas por dia, e risco relativo de 6 vezes para aqueles que o consumiam com tabaco. Foi observado também que esta associação não era influenciada pelo tipo de bebida alcoólica ou pelo consumo concomitante de alimentos. Estes achados, com relação ao efeito de dose-resposta, estão em concordância com resultados obtidos por CHUNG et al (2005) e, anteriormente, por MACIGO et al (1996) que relataram risco relativo aumentado para indivíduos que consumiam mais de 10 garrafas de cerveja por dia.

Por outro lado, alguns estudos demonstraram não haver associação (LEE et al, 2003; FISCHER et al, 2005) ou haver associação fraca (MACIGO et al, 1995; YANG et al, 2010) entre consumo diário de bebidas alcoólicas e o aparecimento destas lesões se comparados com os resultados obtidos a partir de estudos a respeito de outros fatores etiológicos mais significantes como tabaco e *betel quid*.

Embora a maioria dos estudos aponte o consumo de álcool como um fator de risco fraco para o desenvolvimento de leucoplasia, não há consenso na literatura em relação a esta associação. Ainda assim é importante que o paciente seja alertado a respeito dos riscos potenciais decorrentes do consumo regular de bebidas alcoólicas, pois sabe-se que existe um efeito sinérgico entre fumo e álcool em relação ao câncer de boca. Esta provável relação se sustenta na medida em que o álcool é capaz de aumentar a permeabilidade da mucosa bucal aos carcinógenos do tabaco e (SQUIER, COX & HALL, 1986; DU et al, 2000) e de reduzir a capacidade de resposta dos sistema imunológico (LUNDY et al, 1975; GALLUCCI et al, 1994; WANG et al, 1997).

### 4.3 Outros fatores

Alguns estudos especulam que o vírus HPV poderia ter relação com o desenvolvimento de leucoplasia. HA et al (2002) detectaram DNA do vírus HPV em apenas uma das 102 lesões potencialmente malignas estudadas, o que corresponde a 0,98% da sua amostra. CAMPISI et al (2004) demonstraram risco aumentado de infecção por HPV em leucoplasias, mas não que o mesmo poderia ser considerado fator causal para a ocorrência desta doença. Ao analisar 17 leucoplasias, SIRIBANG-ON et al (2008) não encontraram material genético compatível com DNA do HPV. Neste mesmo estudo, quando as características dos pacientes eram consideradas, a grande maioria possuía histórico de alcoolismo, consumia tabaco ou mascava noz de areca, sendo estes os prováveis agentes relacionados ao aparecimento das lesões.

Observa-se que não existem evidências para sustentar que o HPV tenha algum papel na ocorrência de leucoplasias. É provável que haja alguma sobreposição da infecção viral em alguns casos, o que também pode ocorrer em relação ao fungo do gênero *Candida* (JEPSEN & WHINTER, 1965; FERNANDES & CRIVELINI, 2004; *Digital manual for early diagnosis of oral neoplasia - IARC*).

A influência de outros fatores adjuvantes como estresse, status socioeconômico, grau de instrução e deficiências nutricionais tem sido discutida. HASHIBE et al (2003) e DIETRICH et al (2004) observaram que status socioeconômico e grau de instrução mais altos foram fatores de proteção para a ocorrência de leucoplasia, com razões de chances (*odds ratios*) que variavam de 0,6 a 0,7. Ainda que tenham sido observadas estas associações, os mecanismos para explicá-las não são compreendidos.

A literatura traz alguma evidência sobre o envolvimento do índice de massa corporal (IMC) no desenvolvimento de leucoplasia. DIETRICH et al (2004) não evidenciaram associação ao passo que outros demonstraram haver relação inversa entre IMC e leucoplasia (HASHIBE et al, 2000; HASHIBE et al, 2003).

DAGLI et al (2008) verificaram alta prevalência de leucoplasia em mineiros indianos, a qual foi atribuída ao estresse e à má nutrição. Como não foi conduzida nenhuma avaliação específica para estes fatores, pode-se especular que fatores



ocupacionais como a exposição ao pó e à fumaça produzidos pela atividade de extração mineral, os quais não foram considerados neste estudo, poderiam estar envolvidos.

Outros fatores que também poderiam desempenhar algum papel no desenvolvimento de leucoplasia incluem radiação ultravioleta, infecção por HIV, infecção por *treponema pallidum*, imunossupressão induzida por determinadas doenças sistêmicas ou medicamentos, histórico de câncer do trato aerodigestivo superior e trauma (GABRIEL et al, 2004; SILVA et al, 2007; EPSTEIN et al, 2008). No entanto, a maioria dos estudos que discute o envolvimento desses fatores são revisões de literatura, não havendo evidências consistentes para afirmar que estes possam ter efetivamente uma contribuição na patogênese da leucoplasia.

## 5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A leucoplasia pode ocorrer em qualquer região da mucosa bucal, entretanto as regiões mais acometidas são a região jugal, língua (dorso, ventre, borda), assoalho bucal, lábio e palato. Um estudo realizado em Cuttack na Índia, observou 2.920 leucoplasias, sendo destas, 1.526 (52,26%) localizadas na mucosa jugal; 912 (31,23%) em borda, ventre, e dorso de língua e assoalho bucal (MISHRA et al, 2005). JAHANBANI (2003) encontrou 43 (3,68%) leucoplasias em uma amostra de 1167 trabalhadores têxteis iranianos. Destas, 38 (88,4%) se localizavam em região jugal. Nestes estudos, a predominância de lesões localizadas em mucosa jugal pode estar relacionada com o hábito de mascar Betel e/ou Areca, situação que expõe este sítio anatômico de forma direta. BANÓCZY & RIGÓ (1991), examinaram 7.820 indivíduos em Budapeste e encontraram 104 leucoplasias (1,3%), sendo a maioria encontrada em língua (36,5%) e em mucosa jugal (27,9%). SCHEIFELE et al (2003), em avaliação de amostra de 16.128 indivíduos americanos, obtiveram também, achados semelhantes no que diz respeito à localização da leucoplasia; de 165 lesões (em 65 indivíduos), 51 (30,9%) se localizavam em mucosa jugal.

As leucoplasias surgem, de forma múltipla ou individual, como manchas ou placas de coloração cinzenta ou branco-acinzentada com bordas bem definidas, mas, ocasionalmente difusas, misturando-se gradualmente à mucosa normal. As

lesões são classificadas como homogêneas e não homogêneas. As lesões homogêneas são uniformes em cor e textura. São predominantemente brancas e possuem textura suave, fina ou levemente enrugada. As lesões não homogêneas apresentam superfície irregular ou verrucosa. Quando uma leucoplasia não homogênea possui áreas vermelhas, ela pode ser chamada de eritroleucoplasia, leucoplasia mosqueada, ou leucoplasia salpicada (WILLIAM et al, 2008). Estas são as mais preocupantes, pois frequentemente apresentam alterações arquiteturais e celulares mais graves ou se tratam de um carcinoma espinocelular em estágio inicial.

A literatura atual mostra maior prevalência de leucoplasias homogêneas variando de 68% a 98% (HOGEWIND & VAN DER WAAL, 1988; BANOCZY & RIGO, 1991; DELILBASI et al, 2003; ISHII, FUJITA & KOMORI, 2003; SCHEIFELE, REICHART & DIETRICH, 2003; CHUNG et al, 2005; MISHRA et al, 2005; HOLMSTRUP et al, 2006; POATE & WARNAKULASURIYA, 2006; SCHEIFELE, NASSAR & REICHART, 2007; KIS et al, 2009; VLADIMIROV & SCHIODT, 2009). Curiosamente, um estudo longitudinal de 4 anos de acompanhamento realizado no Japão, observou-se apenas leucoplasias homogêneas (NAGAO et al, 2005), sugerindo que aspectos regionais, provavelmente relacionados à dieta ou ao estilo de vida possam interferir de alguma maneira na apresentação clínica das lesões.

Com relação à distribuição dos diferentes tipos de leucoplasia, observou-se que as lesões homogêneas acometem com maior frequência a mucosa jugal e gengiva enquanto que as não homogêneas apresentam predileção pelas regiões de ventre e borda de língua (SCHEIFELE, REICHART & DIETRICH, 2003; HOLMSTRUP et al, 2006; SCHEIFELE, NASSAR & REICHART, 2007).

Os aspectos relativos à distribuição segundo gênero e faixa etária foram abordados previamente no tópico “CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA”.

## **6 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS**

Do ponto de vista microscópico, as leucoplasias apresentam diferentes combinações de alterações morfológicas do tecido epitelial. Essas alterações resultam de distúrbios de maturação epitelial, ou seja, alterações nos processos de

proliferação e diferenciação celulares. A maioria dessas alterações acaba levando ao aumento da espessura do tecido epitelial da mucosa bucal, o que reflete no aparecimento de placas brancas do ponto de vista clínico (KRAMER, PINDBORG & SOBIN, 1978).

As alterações morfológicas incluem hiperplasia epitelial, hiperqueratose (hiperortoceratose ou hiperparaceratose), acantose e displasia epitelial (WARNAKULASURIYA et al, 2008). As leucoplasias podem apresentar os distúrbios de maturação epitelial de forma isolada ou em conjunto. WALDRON & SHAFER (1975), estudaram 3.256 casos e observaram que 80,1% das leucoplasias apresentaram diferentes combinações de hiperortoceratose, hiperparaceratose e acantose, e 16,7% apresentaram displasia epitelial.

A hiperplasia epitelial caracteriza-se pelo aumento do número de células do tecido com manutenção do seu padrão morfofuncional e reflete um aumento da proliferação celular (WARNAKULASURIYA et al, 2008). Geralmente essa alteração repercute no aumento da espessura do tecido epitelial como um todo, havendo a tendência de as cristas epiteliais se alongarem na direção do tecido conjuntivo (BARNES, EVESON & REICHART, 2005).

A hiperqueratose é o espessamento da camada de ceratina que pode ser constituída de paraceratina ou ortoceratina. Essa alteração indica que está havendo maior ceratinização, o que, muitas vezes, é uma resposta adaptativa frente à agressão produzida por agentes externos. A paraceratinização ocorre quando as células epiteliais superficiais achatadas retêm os núcleos e parte de suas organelas, enquanto que na ortoceratinização essas células perdem suas organelas e seu citoplasma é ocupado completamente por filamentos de citoqueratina. Na avaliação da alteração do padrão de ceratinização deve-se levar em conta o sítio anatômico acometido pela leucoplasia. Isso significa que em leucoplasias localizadas em sítios anatômicos que fisiologicamente são ceratinizados, como palato duro e gengiva, só se considera hiperqueratinização quando a camada de ceratina estiver com a sua espessura indiscutivelmente aumentada (WARNAKULASURIYA et al, 2008).

A acantose é o resultado do aumento da proliferação epitelial das células da camada espinhosa do epitélio, levando ao aumento da espessura epitelial e ao achatamento da interdigitação típica da interface epitélio-conjuntivo (GREER, 2006; WARNAKULASURIYA et al, 2008).

A displasia epitelial é uma alteração mais grave do processo de maturação epitelial e se caracteriza pela presença de diversas alterações morfológicas que envolvem algumas camadas do tecido epitelial ou toda a sua extensão (KRAMER, PINDBORG & SOBIN, 1978; LUMERMAN et al, 1995; BARNES et al, 2005). A displasia epitelial pode ser classificada, de acordo com a extensão das alterações como leve, moderada e severa. Alguns autores classificam as lesões nas quais as alterações displásicas envolvem todas as camadas como carcinoma *in situ*. Diversos estudos demonstraram que não há um consenso quanto ao critério de avaliação, pois uma lesão avaliada por diferentes patologistas pode ter seu diagnóstico histopatológico variando de displasia leve a carcinoma *in situ*, o que evidencia subjetividade quanto aos critérios de avaliação (PINDBORG, REIBEL & HOLMSTRUP, 1985; KARABULUT et al, 1995; VAN DER WAAL, SCHEPMAN & VAN DER MEIJ, 2000; WARNAKULASURIYA, 2001). Para tentar contornar essa discrepância, recentemente foi proposta uma classificação binária, a qual classifica as leucoplasias em “baixo risco” e “alto risco”. Segundo KUJAN et al (2006), as displasias epiteliais classificadas como “alto risco” seriam aquelas com mais de 4 alterações de arquitetura e 5 alterações celulares e, conseqüentemente, com maior probabilidade de sofrer transformação maligna. As lesões classificadas como sendo de “baixo risco” seriam aquelas com um número menor de alterações e, teoricamente, de prognóstico mais favorável. A partir da adoção deste novo critério de classificação, observou-se que houve menor discrepância de diagnóstico entre os patologistas (KUJAN et al, 2006; WARNAKULASURIYA et al, 2008; VAN DER WAAL, 2009).

De acordo com BARNES, EVESON & REICHAERT (2005), na displasia epitelial podem ser observadas as seguintes alterações morfológicas no tecido (Quadro 1):

Quadro 1: Alterações morfológicas teciduais na displasia epitelial.

ALTERAÇÕES ARQUITETURAIS	ALTERAÇÕES CELULARES
Estratificação epitelial irregular	Varição anormal no tamanho nuclear (anisonucleose)
Perda da polaridade das células da camada basal	Varição anormal na forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
Papilas epiteliais em forma de gota	Varição anormal no tamanho celular (anisocitose)

Aumento do número de mitoses	Pleomorfismo celular
Presença de mitoses na metade superficial do epitélio	Aumento da proporção núcleo/citoplasma
Ceratinização individual	Aumento do tamanho nuclear
Presença de pérolas de ceratina	Mitoses atípicas
	Aumento do número e tamanho nucleolar

WRIGHT & SHEAR (1985) avaliaram as áreas de displasia epitelial adjacente a carcinoma espinocelular e concluíram que a presença de duplicação da camada basal, sinais de alteração da maturação epitelial, núcleos hipercromáticos e perda da aderência intercelular são características histopatológicas que indicam pior prognóstico, uma vez que estavam presentes em mais de 80% dos casos. Baseando-se neste estudo, LUMERMAN, FREEDMAN & KERPEL (1995) consideraram que as características de duplicação da camada basal, papilas epiteliais em forma de gota e núcleos volumosos e hipercromáticos, associadas ou não aos outros sinais displásicos seriam suficientes para caracterizar a presença de displasia epitelial.

## 7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico da leucoplasia se estabelece com base nas características clínicas e após descartar-se outras lesões brancas da mucosa bucal. O diagnóstico diferencial de leucoplasia inclui: candidíase pseudomembranosa, ceratose friccional, queimaduras, lúpus eritematoso, sífilis secundária, estomatite nicotínica, nevo branco esponjoso, papiloma e leucoplasia pilosa (VAN DER WAAL, 2009). Portanto, o diagnóstico de leucoplasia é clínico e de exclusão. A partir do diagnóstico clínico de leucoplasia, é mandatório que se realize biópsia incisional para complementar o diagnóstico a partir da definição das alterações de maturação epitelial presentes por meio do exame histopatológico ou mesmo para descartar-se a possibilidade de carcinoma espinocelular. Neste momento, é imprescindível que as áreas vermelhas sejam incluídas quando da eleição da área a ser biopsiada, uma vez que estas áreas sabidamente apresentam distúrbios de maturação mais graves.

## 7.1 Métodos auxiliares de diagnóstico

Diversos estudos têm dado ênfase à importância do diagnóstico precoce das lesões potencialmente malignas, visando a intervenção nos estágios iniciais o que permite a indicação de modalidades terapêuticas mais conservadoras.

Uma boa conduta de diagnóstico deve seguir alguns princípios: ser simples, segura e detectar a doença o mais precocemente possível. Deve, também, preferencialmente, detectar lesões com maior probabilidade de progredir, ter um alto valor preditivo positivo e baixa taxa de falsos negativos (LINGEN et al, 2008). Para tanto, diversos estudos vem sendo realizados no sentido de sustentar a validade da utilização de métodos auxiliares de diagnóstico. Os métodos mais conhecidos são: citologia esfoliativa, utilização de corantes e sistemas de detecção por luz para auxiliar na escolha da área de biópsia.

### 7.1.1 Citologia esfoliativa

A citologia esfoliativa consiste na análise morfológica de células descamadas da mucosa bucal, sendo um método simples, indolor e de baixo custo, que tem como objetivo evitar a realização da biópsia, que é um procedimento mais invasivo (BANÓCZY, 1976; EPSTEIN, ZHANG & ROSIN, 2002). A citologia esfoliativa começou a ser estudada a partir do final da década de 50 como recurso para diagnóstico do câncer bucal e, desde então, tem se mostrado pouco confiável para este propósito. A grande limitação deste método encontra-se no fato de que a amostra de células nucleadas obtidas é pequena em função do aumento da camada de ceratina (MEHROTRA et al, 2009). Dessa forma, são coletadas células anucleadas das camadas superficiais, e não as células das camadas mais profundas do tecido epitelial onde as alterações de maturação mais severas estão acontecendo (OGDEN, COWPE & WIGHT, 1997; EPSTEIN, ZHANG & ROSIN, 2002). Atualmente, tem-se utilizado esta técnica para estudar padrão de maturação, comportamento proliferativo e dano citogenético em mucosa clinicamente normal de pacientes expostos ao fumo, álcool e radiação (OGDEN, COWPE & WIGHT, 1997;

REMMERBACH et al, 2003; MEHROTRA et al, 2006; MEHROTRA et al, 2009).

Recentemente, tem-se constatado um avanço da tecnologia rumo à aquisição de técnicas de estudo citológico com maiores níveis de sensibilidade e especificidade. Dentro desse contexto, observa-se transição da citologia esfoliativa convencional para a “biópsia de escova” (*brush biopsy*), representando um avanço deste meio diagnóstico (MEHROTRA et al, 2006). Este novo método, assim como a citologia esfoliativa, é uma técnica não invasiva, sem necessidade de utilização de anestesia (SCIUBBA JJ, 1999) que consiste, basicamente, na aquisição de amostra transepitelial utilizando um *kit* (OralCDx da empresa *Oral Scan Laboratories, Inc*), que contém escova especial, lâmina de vidro, um formulário, um composto fixador e um recipiente (*container*) para enviar os espécimes para análise aos laboratórios CDx. No laboratório, após análise computadorizada, a amostra é classificada de acordo com o seguinte critério (SCIUBBA JJ, 1999; TRULENKE-ERIKSSON et al, 2009):

- negativa: sem anormalidades epiteliais;
- atípica: alterações epiteliais em favor de inflamação ou de displasia;
- positiva: evidência de displasia ou carcinoma
- inadequada: em caso de espécime transepitelial incompleto.

De acordo com os estudos encontrados, observa-se que a especificidade varia de 32% a 100% e a sensibilidade varia de 61,5% e 71,4% (SCIUBBA et al, 1999; SCHEIFELE et al, 2004; TRULENQUE-ERIKSSON et al, 2009).

Embora os resultados sejam promissores, a biópsia de escova não elimina a necessidade da realização de biópsia e exame histopatológico, que permanece como o exame de eleição para definição do diagnóstico. Na medida em que seu uso exige necessidade de equipamento especial para realizar a análise das amostras e equipe treinada, o exame torna-se inviável para aplicação na prática clínica como rotina.

#### 7.1.2 Corante azul de toluidina (*toluidine blue staining*)

Outro método adjunto de diagnóstico considerado útil é a coloração com azul de toluidina, a qual é utilizada para demarcar lesões potencialmente malignas,

identificar lesões precoces que podem ter passado despercebidas durante o exame clínico e auxiliar na escolha da área a ser biopsiada (EPSTEIN et al, 2002; GANDOLFO et al, 2006; EPSTEIN et al, 2007; EPSTEIN & GÜNERI, 2009). O embasamento biológico do uso da coloração se dá pelo fato de os tecidos presentes nas leucoplasias terem maior permeabilidade e, em função disso, capacidade de absorver o corante. Uma segunda explicação seria a afinidade do corante por estruturas ácidas. Dessa forma, células que sofreram mutações, as quais geralmente são poliplóides (possuem maior quantidade de DNA) ficariam mais coradas de azul (BANÓCZY et al, 2003; GANDOLFO et al, 2006; SCULLY et al, 2008).

Segundo GANDOLFO et al (2006) a tonalidade de azul poderia estar relacionada com alterações mais graves do processo de maturação. ZHANG et al (2005) verificaram que lesões coradas com azul de toluidina apresentavam 6 vezes maiores chances de desenvolver carcinoma, sendo a sensibilidade e a especificidade do corante de 77% e 67% respectivamente (ONOFRE et al, 2010).

LINGEN et al (2008) concluíram, a partir da realização de uma revisão sistemática, que a maioria dos estudos que avaliaram este método auxiliar aponta para alta taxa de falsos positivos e baixa especificidade.

Assim como a biópsia de escova, a coloração por azul de toluidina carece de estudos que avaliem a sua relação custo-benefício. Além de aumentar o custo e a complexidade dos procedimentos, não parece haver evidência que suporte a sua adoção para eleição da área de biópsia, uma vez que os critérios clínicos podem ser utilizados com semelhante grau de acurácia.

### 7.1.3 Sistemas de detecção por luz (*Light-based detection systems*)

*Vizilite* e *Microlux DL* são métodos auxiliares de diagnóstico que tem seu funcionamento baseado na visualização, através de filtro, luz visível refletida de células com hiperatividade ceratinizante. O protocolo para seu uso envolve bochecho prévio com solução de ácido acético a 1%, com o intuito de remover a camada glicoproteica estabelecida pela saliva e melhorar a visibilidade do material nuclear das células epiteliais. Em seguida, a lesão é iluminada diretamente com



fontes emissoras de luz branco-azulada. Uma vez iluminadas, as áreas de epitélio normal aparecem em tons de azul-claro enquanto que as áreas “anormais” assumem coloração branca. A esses métodos atribui-se a faixas de sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 77,8% a 100% e 0% a 14,2% (MCINTOSH et al, 2009; TRULLENQUE-ERIKSSON et al, 2009).

A validade da utilização de equipamentos baseados na reflexividade dos tecidos ainda é incerta. A esparsa literatura demonstra que, além de apresentar custo relativamente elevado (RAM & SIAR, 2005), esses recursos mostram pouco benefício ao cirurgião-dentista se comparados com exame bucal sob luz convencional (LINGEN et al, 2008). Para tanto, sua utilização na prática clínica, tanto para rastreamento quanto para diagnóstico não está indicada.

## **8 TRATAMENTO**

Recentemente, VAN DER WAAL (2009) sugeriu um protocolo de conduta clínica para pacientes portadores de lesões brancas na mucosa bucal. Previamente ao diagnóstico clínico de leucoplasia, há a necessidade de eliminar, durante um período de aproximadamente 15 dias, qualquer agente externo que possa estar atuando sobre a região afetada. Além disso, aconselha-se o uso de antifúngico durante este período observacional com o intuito de eliminar sobreposição de infecção fúngica, a qual pode modificar as alterações morfológicas do epitélio gerando erros de interpretação (MARTORELL-CALATAYUD et al, 2009; WHO, *Digital manual for the early diagnosis of oral neoplasia - IARC Screening group*, 2010).

Após o diagnóstico clínico de leucoplasia, é mandatória a realização de biópsia e exame histopatológico complementar. O exame histopatológico permite classificar as lesões de acordo com os distúrbios de maturação epitelial presentes (KRAMER, PINDBORG & SOBIN, 1978; PINDBORG, REICHAART & SMITH, 1997; JOHNSON, VAN DER WAAL & AXÉLL, 1997; SILVERMAN, 1998; VAN DER WAAL, SCHEPMAN & VAN DER MEIJ, 2000; VAN DER WAAL, 2008).

Uma vez diagnosticada histopatologicamente, o profissional estará apto para decidir a terapêutica ideal para a lesão em questão. O tratamento tem o objetivo de

prevenir a transformação maligna ou interceptar carcinomas espinocelulares que surjam o mais precocemente possível e pode-se dar através de tratamento cirúrgico ou não-cirúrgico. O tratamento não-cirúrgico compreende a utilização de agentes farmacológicos (tópicos ou sistêmicos) e a terapia fotodinâmica. O tratamento cirúrgico abrange os procedimentos de criocirurgia, laser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e excisão cirúrgica convencional (VAN DE WAAL et al, 1997; GABRIEL et al, 2004; MARTORELL-CALATAYUD et al, 2009; VAN DER WAAL, 2009).

## **8.1 Tratamento não-cirúrgico**

A utilização de agentes farmacológicos caracteriza a intervenção denominada quimioprevenção. A terapia fotodinâmica e a quimioprevenção, caracterizada pela utilização de agentes farmacológicos, surgem como alternativas de tratamento ao procedimento cirúrgico convencional que, geralmente, envolve maior morbidade. Tal modalidade também é indicada para pacientes com estado de saúde geral desfavorável, com múltiplas lesões ou quando a lesão envolve estruturas importantes como ductos de glândulas salivares maiores (VAN DE WAAL et al, 1997; GORSKY & EPSTEIN, 2002). Dentre os agentes farmacológicos utilizados estão os suplementos antioxidantes como os compostos retinóides e carotenos (KAUGARS et al, 1996). Foi relatada também a possibilidade de uso de bleomicina (GORSKY & EPSTEIN 2002, MARTORELL-CATALAYUD et al, 2009).

### **8.1.1 Retinóides (*Retinoids*)**

Os retinóides são compostos sintéticos derivados da vitamina A (retinol). Para o tratamento da leucoplasia tem sido discutido o uso do ácido 13-cis-retinóico e da fenretinida (VAN DER WAAL, 2009). Acredita-se que tais compostos têm a habilidade de manter o adequado balanço entre crescimento, diferenciação e perda celular (GORSKY & EPSTEIN, 2002).

O ácido 13-cis-retinóico (ou isotretinoína) pode ser usado de forma tópica ou sistêmica. Ele provê a vantagem de tempo curto para a melhora clínica (*CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION – Department of Health and Human Services*), entretanto seu uso acarreta em uma série de efeitos adversos como queilite, eritema facial, secura, descamação da pele, conjuntivite, fotofobia e hipertrigliceridemia. Além disso, sua toxicidade e a recorrência das leucoplasias com a suspensão do tratamento, segundo as evidências, tornam seu uso pouco recomendado.

RIBEIRO et al (2010), a partir de revisão sistemática, observaram que os estudos a respeito do uso sistêmico do medicamento, na dose de 300.000 UI, apresentaram melhora clínica em 50% dos casos. No que se refere ao uso tópico, a dose variou de 0,05% a 1% e a taxa de resolução clínica variou entre 10% a 27%.

Outro composto retinóide estudado é a fenretinida (4-hidroxifenil-retinamida). O medicamento tem efeito antiproliferativo, inibindo crescimento e induzindo apoptose quando comparado ao ácido 13-cis-retinóico. Além disso, é melhor tolerado em relação ao ácido retinóico, pois apresenta menor toxicidade (GORSKY & EPSTEIN, 2002).

LIPPMAN et al (2006) utilizaram baixa dose de fenretinida (200mg/dia) por 12 meses em 35 pacientes que possuíam leucoplasia refratária aos retinóides usuais ou apresentaram recorrência. Obtiveram resposta parcial em 12 pacientes (34%). WILLIAM et al (2009) deram continuidade ao trabalho de LIPPMAN et al (2006) e avaliaram a utilização de altas doses de fenretinida (900 mg), 2 vezes ao dia, em ciclos de 21 dias (1 semana efetuando uso do medicamento e as 2 semanas seguintes sem medicamento) em 15 pacientes. Foi observada melhora clínica em 3 dos 15 pacientes (20%). A partir de um ensaio clínico randomizado, CHIESA et al (2005) avaliaram o efeito do uso de fenretinida em pacientes cujas leucoplasias foram removidas cirurgicamente. A partir deste estudo sugeriu-se que a fenretinida preveniu recorrências e novas lesões por um período de 19 meses (em 5 anos de acompanhamento).

Têm sido relatados poucos efeitos adversos e a tolerabilidade por parte dos pacientes é alta (CHIESA et al, 2005; LIPPMAN et al, 2006). O uso sistêmico de fenretinida em doses de 200 mg/dia durante 3 meses demonstrou resolução clínica parcial da leucoplasia em 34% dos casos (n=35) (RIBEIRO et al, 2010)

### 8.1.2 Beta-Caroteno (*Beta-carotene*)

O beta-caroteno é encontrado em vegetais de cor verde-escura, laranja ou amarela como espinafre, cenoura, manga, mamão e laranja. Utilizado de forma sistêmica, seu benefício e efeitos protetores se dão provavelmente em função de ação antioxidante que diminui a ação dos radicais livres (GAREWALL, 1995; ENWONWU & MEEKS, 1995).

NAGAO et al (2000) sugeriram, em população masculina japonesa, que altos níveis plasmáticos de beta-caroteno estavam relacionados ao baixo risco de leucoplasia, reforçando os achados de STICH et al (1991) e SINGH & GABY (1991) em relação ao efeito protetor do beta-caroteno em baixas doses contra lesões potencialmente malignas.

Os ensaios clínicos com esses medicamentos utilizam doses de 20 mg a 120 mg/dia e observa-se melhora clínica de 4% a 71% (KAUGARS et al, 1996; RIBEIRO et AL, 2010). O único efeito colateral reportado é carotenodermia que caracteriza a coloração amarelada da pele em caso de excessivo consumo de beta-caroteno (KAUGARS et al, 1997), havendo risco potencial de doses excessivas para outras vitaminas.

Em relação ao ácido retinóico, o uso do caroteno é vantajoso no que diz respeito à toxicidade (TOMA et al, 1992), entretanto é aparentemente menos efetivo no tratamento das lesões leucoplásicas. Para os agentes antioxidantes em geral (retinóides, licopenos e carotenos) as taxas de remissão parcial ou total variam entre 40-60% dos casos (VAR DE WAAL et al, 1997), o que não encoraja que seu uso seja indicado. Além disso, os resultados a longo prazo são duvidosos e a informação a respeito de recorrências é escassa. Entretanto, a dieta saudável, a base de frutas, verduras e legumes aparentemente tem efeito protetor contra as lesões potencialmente malignas (MASEREJIAN et al, 2006), portanto recomenda-se que o cirurgião-dentista aconselhe os seus pacientes a respeito da importância da adoção de uma dieta equilibrada.

### 8.1.3 Bleomicina (*Bleomycin*)

A bleomicina é um antibiótico citotóxico de uso tópico (VAN DER WAAL et al, 1997; REDDI & SHAFER, 2006), que apresenta efeitos adversos como estomatite, alopecia, eritema, prurido, erosão da mucosa e formação de vesículas cutâneas (LODI et al, 2002; RIBEIRO et al, 2010). LODI et al (2002) em revisão sistemática encontraram apenas 1 estudo a respeito da bleomicina que relatava melhora clínica em 50% dos pacientes. Contudo, não foi demonstrado que o tratamento mostrava alguma vantagem quando comparado ao grupo controle (placebo).

RIBEIRO et al (2010), também em revisão sistemática, relatou que o uso tópico de bleomicina no tratamento de leucoplasias foi usado em dose de 0,5%/dia por 12 a 15 dias ou 1%/dia por 14 dias. A primeira dose revelou histopatologicamente redução da displasia e da hiperqueratose. A segunda dose observou resolução da displasia em 75% dos pacientes.

Ainda que tenha sido observado melhora em um número significativo dos casos, a alta ocorrência dos efeitos adversos deixa dúvida quanto a sua recomendação como tratamento de escolha.

### 8.1.4 Terapia fotodinâmica - TFD (*Photodynamic therapy – PDT*)

A terapia fotodinâmica é um tipo de tratamento que utiliza luz em comprimento de onda específico para ativar uma substância fotossensibilizante na presença de oxigênio. A exposição do fotossensibilizante à luz resulta em formação de espécies reativas de oxigênio (como peróxidos e superóxidos) e radicais livres que causarão fotodano local e morte celular (KONOPKA & GOSLINSKI, 2007). Existem diversos tipos de substâncias fotossensibilizantes (injetáveis ou tópicas) utilizados em conjunto com a TFD. Entretanto, para casos de leucoplasia bucal, a substância mais indicada é o ácido 5-aminolevulínico (*5-aminolevulinic acid - ALA*) de uso tópico.

A vantagem de se usar a TFD é a possibilidade de se realizar múltiplas sessões com mínima perda tecidual e manutenção funcional, bem como baixo custo e portabilidade. A desvantagem reportada é a possibilidade de necrose, edema local, dor pós-operatória e sensação de queimação, havendo também relato de fotossensibilidade (GRANT et al, 1993; TSAI et al, 2004; KONOPKA & GOSLINSKI, 2007; KVAAL & WARLOE, 2007).

GRANT et al (1993) e KÜBLER et al (1998) já haviam relatado taxas de sucesso de, respectivamente, 80 e 91%. Atualmente, estudos têm mostrado que a FTD utilizando ALA em concentrações que vão de 10% a 20%, apresenta taxas de sucesso na faixa de 12,5% a 80% (SIERON et al, 2003; TSAI et al, 2004; KONOPKA & GOSLINSKI, 2007; YU et al, 2009; RIBEIRO et al, 2010). De todos estudos investigados, foram encontradas 12 recorrências (SIERON et al, 2003; TSAI et al, 2004; YU et al, 2009).

A terapia fotodinâmica é aparentemente atrativa já que os estudos indicam facilidade de uso, portabilidade, efetividade e baixo custo. Entretanto, os estudos, na sua grande maioria, baseiam o sucesso da TFD apenas no aspecto clínico pós-operatório. Além disso, os estudos utilizaram amostras relativamente pequenas e poucos eram ensaios clínicos randomizados. Mesmo tendo resultados clínicos promissores, a TFD, como qualquer outro tratamento, não elimina a necessidade de acompanhamento do paciente.

## **8.2 Tratamento cirúrgico**

### **8.2.1 Laser de dióxido de carbono (*Carbon Dioxide laser* - CO<sub>2</sub>)**

A grande vantagem do uso de laser de dióxido de carbono se concentra no envolvimento de menor perda sanguínea. Além disto, quando utilizado em conjunto com microscópio de luz convencional, há a possibilidade de magnificação e controle do raio, permitindo obtenção íntegra da amostra tecidual para exame histopatológico. Outro aspecto interessante em relação ao uso do laser é a morbidade reduzida em função das suas propriedades físicas que permitem melhor

hemostasia (VAN DER WAAL et al, 1997, KAHN et al, 2007; MELTZER, 2007). A principal desvantagem é custo do equipamento e necessidade de constante manutenção. Os profissionais e auxiliares precisam de treinamento e equipamento de proteção para sua utilização e existe o perigo de incêndio em caso de má-utilização do aparelho. Outra desvantagem seria a cauterização das bordas do espécime, impedindo a avaliação do seu comprometimento (REDDI & SHAFER, 2001; KHAN et al, 2007; MELTZER, 2007). Os índices de recorrências variam de 7,7 a 62,1% em períodos de acompanhamento que vão de 3 meses a 5 anos (ISHII, FUJITA, KOMORI, 2003; SCHWARZ et al, 2005; VAN DER HEM et al, 2005; CHANDU & SMITH, 2005).

### 8.2.2 Criocirurgia

O grande atrativo da criocirurgia é a possibilidade de dano tecidual mínimo. Entretanto, a eficácia deste método depende da temperatura da sonda utilizada e do tempo de aplicação. Além disso, a falta de controle visual sobre a profundidade do procedimento torna relativamente alta a probabilidade de subtratamento ou sobretratamento. Outros empecilhos reportados seriam a dor e edema pós-operatórios e, principalmente, a impossibilidade de se obter amostra intacta para avaliação histopatológica (VAN DER WAAL et al, 1997).

A criocirurgia apresenta taxas de recorrência que variam de 20 a 71,4% e taxa de malignização que varia de 7 a 25%. Atualmente, se encontra em desuso, já que o procedimento cirúrgico utilizando laser de dióxido de carbono tem apresentado resultados mais consistentes (VAN DER WAAL et al, 1997; SAITO et al, 2001; LODI & PORTER, 2008).

### 8.2.3 Excisão cirúrgica convencional

A excisão cirúrgica convencional compreende vantagens como experiência clínica por parte dos profissionais, possibilidade de controle da profundidade da

incisão e obtenção de material para análise histopatológica. A desvantagem deste tratamento encontra-se na dificuldade de se determinar margens cirúrgicas e na morbidade pós-cirúrgica dependendo do tamanho e do número de lesões.

A recorrência com este tipo de tratamento varia entre 7,8% a 35% (VAN DER WAAL et al, 1997; SAITO et al, 2001; LODI & PORTER 2008), o que geralmente ocorre na mucosa adjacente à área da lesão removida previamente.

Não há evidência de que algum tratamento, cirúrgico ou não-cirúrgico, possa prevenir o possível desenvolvimento de carcinoma espinocelular (VAN DE WAAL, 2009; RIBEIRO et al, 2010). As evidências apontam faixas de efetividade dos métodos com grande variação e existência de taxas importantes de recorrência da doença o que reforça a necessidade de acompanhamento clínico ao longo de toda a vida do paciente.

Diante disso, a excisão cirúrgica convencional ainda segue como procedimento padrão para tratamento e obtenção de material para exame histopatológico. Entretanto, basicamente, em casos de lesão de larga extensão recomenda-se o uso de laser de dióxido de carbono por sua função hemostática imediata.

## **9 PROGNÓSTICO**

No que diz respeito ao prognóstico de leucoplasias, as lesões, ao longo do tempo, podem permanecer do mesmo tamanho por toda a vida do paciente, podem aumentar, reduzir e até mesmo involuir espontaneamente. NAPIER & SPEIGHT (2008), em revisão da literatura, verificaram que a maioria dos estudos apontam para a diminuição ou regressão total da leucoplasia em períodos de acompanhamento que vão de 1 a 25 anos, em geral como resultado da suspensão à exposição aos fatores de risco. Adicionalmente, BANÓCZY & SUGÁR (1972) ao acompanharem e tratarem 520 pacientes com leucoplasia bucal por um período médio de 25 anos, observaram remissão parcial ou cura das lesões em 307 casos (59,1%).



Uma série de fatores contribuem para aumentar o risco de malignização das lesões de leucoplasia. Recentemente, apontou-se uma série de fatores que aumentariam o risco de transformação maligna, tais como: ser do gênero feminino (VAN DER WAAL, 2009), persistência da lesão por um longo período de tempo (VAN DER WAAL, 2009), presença da lesão em não-fumantes (VAN DER WAAL, 2009), localização na língua ou no assoalho de boca (VAN DER WAAL, 2009), tamanho maior do que 2 cm<sup>2</sup> (HOLMSTRUP, 2006; VAN DER WAAL, 2009), aspecto clínico não-homogêneo (HOLMSTRUP, 2006; VAN DER WAAL, 2009), presença concomitante de *C. Albicans* (VAN DER WAAL, 2009) ou presença de displasia epitelial (VAN DER WAAL, 2009).

SAITO et al (2001) relataram taxa de transformação maligna discretamente maior em mulheres sendo que nenhuma das pacientes consumiam bebidas alcoólicas ou fumavam. COWAN et al (2001) e NAPIER et al (2003) reportaram, respectivamente, razão de transformação maligna de 1 : 2,5 e de 1 : 1,3 (homem : mulher). REICHART & NGUYEN (2008) constataram mudança na questão transformação maligna e gênero, sendo esta maior em homens em 1993 (1 mulher: 1,53 homem) e maior em mulheres em 2001, razão (1,3 mulher : 1 homem).

Observa-se maior risco de transformação maligna nas lesões localizadas em bordas laterais e ventre de língua e assoalho da boca (HOLMSTRUP et al, 2005; VAN DER WAAL, 2006; NAPIER & SPEIGHT, 2008). O fato de estes serem os sítios anatômicos de maior ocorrência do carcinoma espinocelular, e das lesões leucoplásicas se desenvolverem a partir de mesmos fatores etiológicos sugere a existência de semelhança biológica entre as duas lesões (LUMERMAN, FREEDMAN & KERPEL, 1995; SILVERMAN, 1998).

Não parece haver consenso no que diz respeito à relação direta entre o grau de displasia epitelial e o aumento do risco de malignização. Ao contrário do reportado por COWAN et al (2001) e VAN DER WAAL (2009), SAITO et al. (2001) relataram maior número de transformações malignas em lesões sem displasia e com displasia leve. Além disso, HOLMSTRUP et al (2007) não encontraram relação de risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma em graus avançados de displasia. Adicionalmente, em estudo de HILDEBRAND et al (2009), no qual avaliou-se o comportamento proliferativo do tecido epitelial em leucoplasias constatou-se que mesmo as lesões que apresentavam acantose, o que poderia sugerir um comportamento mais indolente, tiveram comportamento proliferativo que se

assemelhou as leucoplasias com displasia. Isso destaca a necessidade do acompanhamento clínico periódico de todos os pacientes, expostos a fatores de risco ou não, independente da presença e do grau de displasia observado.

A infecção por *Candida Albicans* também foi apontada como fator de risco para malignização. Muitos estudos tem sugerido algum papel agravante do fungo no desenvolvimento da leucoplasia. JEPSEN & WINTHER (1965) observaram, após tratamento antifúngico, que as lesões leucoplásicas, histologicamente, tinham seu padrão modificado; observou-se transformação parcial ou total da hiperparaceratose em hiperortoceratose e diminuição da atrofia epitelial. Além deste, outros estudos relataram modificações arquiteturais no tecido epitelial em função da presença do fungo (CAWSON & LEHNER, 1968; RENSTRUP, 1970; SITHEEQUE & SAMARANAYAKE, 2003). Tais mudanças estariam supostamente relacionadas com o fato do microrganismo produzir carcinógenos como as nitrosaminas (DWIVEDU, MALLYA & DONGARI-BAGTZOGLU, 2009). Reforçando a idéia da participação do fungo no prognóstico, MCCULLOUGH et al (2002) reportou maior número de colônias de *C. Albicans* em pacientes com displasia epitelial ou carcinoma espinocelular se comparados àqueles pacientes sem lesão oral displásica ou neoplásica.

As leucoplasias podem apresentar transformação maligna num período de até 10 anos, sendo este tempo menor caso sejam observadas distúrbios de maturação epitelial mais graves no exame histopatológico (KRAMER, PINDBORG & SOBIN, 1978; PINDBORG, REICHART & SMITH, 1997; SILVERMAN, 1998; SAITO et al, 2003).

Existe alguma discrepância quanto as taxas de transformação maligna, mas em geral estas variam entre 0% e 22% ao longo de 2 a 40 anos de acompanhamento (Fundação de Câncer Bucal -*The Oral Cancer foundation*; PANDEY et al, 2001; SAITO et al, 2001; REIBEL, 2003; NAPIER & SPEIGHT, 2008; REDDI & SHAFER, 2006).

As recorrências são percebidas em faixa de taxas que vão de 0% a 38% da lesões de leucoplasia (PANDEY et al, 2001; REIBEL, 2003; HOLMSTRUP, 2006; REDDI & SHAFER, 2006; VAN DER WAAL, 2009, VLADIMIROV & SCHIODT, 2009).

Apesar da existência de taxas registradas a respeito de recorrência e malignização, o prognóstico da leucoplasia permanece em discussão. Ainda não há

evidência que permita definir quais casos irão progredir para um carcinoma. Mesmo diante do prognóstico incerto, o risco de malignização justifica a adoção de consultas de acompanhamento com intervalos entre 3 a 6 meses para pacientes portadores de lesões classificadas como de alto risco e de reconsultas com intervalos entre 6 e 12 meses para pacientes de baixo risco (MARTOREL-CATALAYUD et al, 2009; VAN DE WAAL, 2009).

## **10 CONCLUSÃO**

Em resumo, pode-se concluir que, embora a leucoplasia bucal seja uma lesão amplamente estudada, ainda hoje, persistem dúvidas quanto à etiologia, tratamento e prognóstico. Em relação à etiologia, alguns pacientes apresentam lesões mesmo na ausência de exposição aos fatores de risco reconhecidos. Nenhum tratamento é capaz de prevenir ou predizer recorrência ou transformação maligna, e o acompanhamento clínico a longo prazo permanece como conduta recomendada para todos os casos, independentemente da remoção total da lesão.

## 11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mais do que realizar um trabalho cuja área de concentração é a patologia, esta revisão visou a apresentação de um panorama atualizado a respeito da leucoplasia e suas repercussões voltada a todos os profissionais da área de saúde. Usualmente, observa-se que nos serviços privados e de atenção básica à saúde, muitas lesões são identificadas tardiamente, o que resulta no atraso do encaminhamento dos pacientes aos serviços especializados. Isso provavelmente é resultado da falta de treinamento e, conseqüentemente, da insegurança para lidar com este tipo de lesão (BROCKELHURST, BAKER & SPEIGHT, 2009).

Reforçamos que é fundamental que o cirurgião-dentista examine toda a cavidade bucal do paciente a cada consulta. Diante do risco de malignização e do pouco conhecimento a respeito de quais lesões irão progredir para uma lesão maligna, o controle clínico periódico é de suma importância. Esta rotina torna-se ainda mais importante em casos de exposição persistente a fatores de risco e em casos de acompanhamento pós-tratamento já que existe probabilidade de recorrência das lesões.

Sugerimos que os profissionais encorajem seus pacientes a realizarem consultas periodicamente e chamem a atenção quanto à importância do auto-exame e da valorização de quaisquer alterações em boca. Além disso, é recomendável a implantação de cursos de educação continuada enfocando em lesões potencialmente malignas, câncer bucal e lesões bucais mais prevalentes com o objetivo de capacitar o clínico geral e os profissionais de saúde em geral à identificação precoce de lesões e encaminhamento do paciente aos serviços de atenção secundária quando necessário.

## REFERÊNCIAS

BANÓCZY J. Exfoliative examinations in the early diagnosis of oral cancer. **Int Dent J**; Bristol, 1976; 26 (4): 398-404.

BANÓCZY J, GINTNER Z, DOMBI C. Tobacco use and oral leukoplakia. **J Dent Educ** 2001; 65(4): 322-7.

BANÓCZY J, RIGÓ O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system In Hungary. **Community Dent Oral Epidemiol** 1991; (19:); 265-7.

BANÓCZY J, SQUIER CA, KREMER M, WERTZ PW, KÖVESI G, SZENDE B, DOMBI C. The permeability of oral leukoplakia. **Eur J Oral Sci** 2003; 111: 312–315.

BANÓCZY J, SUGÁR L. Longitudinal studies in oral leukoplakias. **J Oral Pathol** 1972; 1: 265-72.

BARNES L; EVESON JW; REICHART P. et al. Epithelial precursor lesions, Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors. IARC Press, 2005, 4,; 177-179. Disponível em: < <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb9/index.php> >. Acesso em 28 ago.2010.

BETEL-QUID and Areca-Nut Chewing and Some Related Nitrosamines. In: **IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans**. Lyon, 2003, vol. 85, in press. Disponível em

<<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol85/mono85.pdf>>. Acesso em: 10 set. 2010.

BLANK F, CHIN O, JUST G, MERANZE DR, SHIMKIN MB, WIEDER R. Carcinogens from Fungi Pathogenic for Man. **Cancer Res** 1968; 28: 2276-2281.

BRITTON G. Structure and properties of carotenoids in relation to function. **The FASEB Journal** 1995; 9(15): 1551–1558.

BROCKLEHURST PR, BAKER SR, SPEIGHT PM. Factors Affecting the Referral of Potentially Malignant Lesions From Primary Dental Care:A Pilot Study in South Yorkshire. **Primary Dental Care** 2009; 16(1): 13-18.

CANTARELLI MOROSOLLI AR, SCHUBERT MM, NICCOLI-FILHO W. Surgical treatment of erythroleukoplakia in lower lip with carbon dioxide laser radiation. **Lasers Med Sci** 2006 Sep; 21(3): 181-4.

CARRARD VC, HAAS AN, RADOS PV, FILHO MS, OPPERMAN RV, ALBANDAR JM, SUSIN C. Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in an urban population from South Brazil. **Oral Dis** 2010; Doi 10.1111/j. 1601-0825.2010.017.

CAWSON RA, LEHNER T. (1968), Chronic hyperplastic candidiasis – candidal leukoplakia. **British Journal of Dermatology** 1968; 80: 9–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb11899.x

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Department of Health and Human Services. Oral cancer background papers - Chapter IV: Premalignant

lesions – Working Draft. Disponível em <http://www.cdc.gov/oralhealth/pdfs/chapter4.pdf>. Acesso em: Jul. 2010.

CHANDU A, SMITH AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. **Int J Oral Maxillofac Surg** 2005 Jun; 34(4): 396-400.

CHIESA F, TRADATI N, GRIGOLATO R et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. **Int J Cancer** 2005; 115: 625–9.

COWPE JG, LONGMORE RB, GREEN MW. Quantitative exfoliate cytology of abnormal oral mucosal smear. **J R Soc Med** 1988: 509-13.

CHUNG CH, YANG YH, WANG TY, SHIEH TY, Warnakulasuriya S. Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan. **J Oral Pathol Med** 2005; 34: 460–6

DAGLI RJ, KUMAR S, MATHUR A, BALASUBRIMANYAM G, DURAISWAMY P, SUHAS k. Prevalence of leukoplakia, oral submucous fibrosis, papilloma and its relation with stress among green marbles mine laborers, India. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2008; 13(11): E687-92.

DELILBASI Ç, AKMAN H, REDZEP E, AKAL Ü. Prevalence of oral precancerous lesions in a selected turkish population. **Turk J Med Sci** 2003; 33: 39-42.

DIETRICH T, REICHART P, SCHEIFELE C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in



a representative sample of the US population. **Oral Oncology** 2004; 40: 158–163.

DU X, SQUIER CA, KREMER MJ, WERTZ PW. Penetration of N-nitrosomonicotine (NNN) across oral mucosa in the presence of ethanol and nicotine. *J Oral Pathol Med.* 2000;29(2):80-85.

DWIVEDI PP, MALLYA S, DONGARI-BAGTZOGLOU A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans*-promoted oral epithelial dysplasia. **Med Mycol** 2009; 47(2):157-67.

EPSTEIN JB, GORSKY M, CABAY R, DAY T, GONSALVES W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: Role of primary care physicians. **Family Physician - Le Médecin de famille canadien** 2008; Vol 54.

EPSTEIN JB, GÜNERI P. The adjunctive role of toluidine blue in detection of oral premalignant and malignant lesions. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** 2009; 17:79–87.

EPSTEIN JB, SCIUBBA J, SILVERMAN S, SROUSSI H. Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: continuing research and implications for clinical practice. **Head Neck** 2007; 29: 948–958.

EPSTEIN JB, SILVERMAN S, EPSTEIN JD, LONKY SA, BRIDE MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. **Oral Oncology** 2008; 44: 538–544.

EPSTEIN JB, ZHANG L, ROSIN M. Advances in the Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions. **J Can Dent Assoc** 2002; 68(10): 617-621.

ENWONWU CO, MEEKS VI. Bionutrition and oral cancer in humans. **Crit Rev Oral Biol Med** 1995; 6(1): 5-17.

FEMIANO F, GOMBOS F, SCULLY C, BATTISTA C, BELNOME G, ESPOSITO V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. **Int J Oral Maxillofac Surg** 2001; 30: 402–406.

FERNANDES JP, BRANDÃO VSG, DE LIMA AAS. Prevalence of oral precancerous lesions in alcoholic individuals. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2008; 54(3): 239-244.

FERNANDES LA, CRIVELINI MM. Candida sp in oral mucosae leukoplakias. **Rev Fac Odontol Lins**, Piracicaba 2004; 16 (2): 25-32.

FISHER MA, BOUQUOT JE, SHELTON BJ. Assessment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. **Community Dent Oral Epidemiol** 2005; 33: 45–52.

FREITAS MD, BLANCO-CARRIÓN A, PILAR GÁNDARA-VILA P, ANTÚNEZ-LÓPEZ J, GARCÍA-GARCÍA A, AND JOSÉ MANUEL GÁNDARA REY JMG. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and Nonsmokers. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2006;102:199-203.

GABRIEL JG, CHERUBINI K, YURGEL LS, FIGUEIREDO MAZ. General considerations and clinical approach of oral leukoplakia. **Rev Bras Patol Oral** 2004; 3(4):187-194.

GALLUCCI RM, PFISTER LJ, MEADOWS GG. Effects of ethanol consumption on enriched natural killer cells from C57B/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994;18(3):625-31.

GAREWAL H. Antioxidants in oral cancer prevention. **Am J Clin Nutr** 1995 Dec; 62(6 Suppl): 1410S-1416S.

GANDOLFO S, PENTENERO M, BROCCOLETTI R, PAGANO M, CARROZZO M, SCULLY C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: Clinical and histological assessment. **Oral Oncology** 2006; 42: 89–95.

GORSKY M, EPSTEIN JB, The Effect of Retinoids on Premalignant Oral Lesions - Focus on Topical Therapy. **Cancer** 2002; 95: 1258 – 64.

GRANT WE, HOPPER C, SPEIGHT PM, MACROBERT AJ, BOWN SG. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. **J Laryngol Otol** 1993 Dec; 107(12): 1140-5.

GREER RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. **Otolaryngol Clin N Am** 2006; 39: 249-75.

GUPTA PC. A Study of dose-response relationship between tobacco habits and oral leukoplakia. **Br J Cancer** 1984; 50: 527-531

GUPTA PC, WARNAKULASURIYA S. Global epidemiology of areca nut usage. **Addict Biol** 2002; 7: 77–83.

HA P, PAI S, WESTRA W, GILLISON M, TONG B, SIDRANSKY D, CALIFANO J. Real-time quantitative PCR low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. **Clinical Cancer Research** 2002; 8: 1203-1209.

HASHIBE M, JACOB BJ, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANANA R, ZHANG ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. **Oral Oncology** 2003; 39: 664–671.

HASHIBE M, SANKARANARAYANAN R, THOMAS G, KURUVILLA B, MATHEW B, SOMANATHAN T, PARKIN DM, ZHANG ZF. Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an indian population. **Int J Cancer** 2000; **88**: 129 –134.

HOGEWIND WFC, VAN DER WAAL I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. **Community Dent Oral Epidemiol** 1988; 16: 302-5.

HOLMSTRUP P, VEDTOFTE P, REIBEL J, STOLTZE K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. **Oral Oncology** 2006; 42: 461–474.

HOLMSTRUP P, VEDTOFTE P, REIBEL J, STOLTZE K. Oral Premalignant lesions: Is biopsy reliable?. **J Oral Pathol Med** 2007; 36; 262-6

HUFF K, HUFF M. Decision-Making Methodology for Oral Mucosal Screening. *Dentistry Today*; Continuing Education, course number 125:2. Disponível em: <<http://www.dentacetoday.com/courses.aspx>>. Acesso em: 1 Nov. 2010.

HUFF K, STARK PC, SOLOMON LW. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. **General Dentistry** 2009; 34-38.

ISHII J, FUJITA K, KOMORI T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. **Oral Oncology** 2003; 39: 759–769.

JACOB JB, STRAIF K, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, ZHANG ZF, SANKARANARAYANAN R, HASHIBE M. Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. **Oral Oncology** 2004; 40: 697–704.

JEPSEN A, WINTHER JE. Mycotic infection in oral leukoplakia. **Acta Odontologica Scandinavica** 1965; 23 (3): 239-256.

JAHANBANI J. Prevalence of oral leukoplakia and lichen planus in 1167 Iranian textile workers. **Oral Diseases** 2003; 9: 302–304.

JOHNSON NW, VAN DER WAAL I, AXÉLL T. Oral Leukoplakia. **Oral Diseases** 1997; 3(1): 43-8.

KAO SY, CHI YW, CHEN YW, CHANG KW, LIU T. Detection and Screening of Oral Cancer and Pre-cancerous Lesions. **J Chin Med Assoc** 2009; 72(5): 227-233.

KARABULUT, A. et al. Observer Variability in the Histologic Assessment of Oral Premalignant Lesions. **J Oral Pathol Med** 1995; 24 (5): 198-200, May 1995.

KAUGARS GE, SILVERMAN S JR, LOVAS JGL et al. Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1996; 81 (1): 5-14.

KHAN MN, DAWASAZ AA, THUKRAL N, JANGAM D. CO<sub>2</sub> Laser Treatment of Leukoplakia of the Tongue: A Case Report and Literature Review. **J Oral Laser Applications** 2007; 7: 255-260.

KIS A, FEHE'R E, GA'LL T, TAR I, BODA R, TO'TH E, ME'HES G, GERGELY L, SZARKA K. Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. **Eur J Oral Sci** 2009; 117: 536-540.

KONOPKA K, GOSLINSKI T. Photodynamic therapy in dentistry. **J Dent Res** 2007 Aug; 86(8): 694-707. Review. Erratum in: J Dent Res. 2007 Nov;86(11):1126.

KOVAC-KAVCIC M, SKALERIC U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. **J Oral Pathol Med** 2000; 29: 331-5.

KRAMER RH, PINDBORG JJ, LUCAS RB, SOBIN LH. Definition of Leukoplakia and Related Lesions: an Aid to Studies on Oral Precancer. WHO. **Oral Surg** 1978; 46 (4): 518-539.

KROGH P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. **Acta Odontologica Scandinavica** 1990; 48 (1): 85-88.

KÜBLER A, HAASE T, RHEINWALD M, BARTH T, MÜHLING J. Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid. **Int J Oral Maxillofac Surg** 1998 Dec; 27(6): 466-9.

KÜFFER R, LOMBARDI T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN) **Oral Oncology** 2002; 38: 125–130 .

KUJAN O, OLIVER RJ, KHATTAB A. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncol** 2006; 42: 987-993.

KVAAL SI, WARLOE T. Photodynamic treatment of oral lesions. **J Environ Pathol Toxicol Oncol** 2007; 26(2): 127-33.

LAPTHANASUPKUL P, POOMSAWAT S, PUNYASINGH J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. **Quintessence Int** 2007; 38: 705.e 448–455

LEE CH, KO YC, HUANG HL, CHAO YY, TSAI CC, SHIEH TY, LIN LM. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. **British Journal Of Cancer** 2003; 88; 366-372.

LIM B, SMITH A, CHANDU A. Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. **J Oral Maxillofac Surg** 2010 Mar; 68(3): 597-601.

LINGEN M, KALMAR J, KARRISON T, SPEIGHT P. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. **Oral Oncology** 2008; 44: 10–22.

LIPPMAN SM, BATSAKIS JG, TOTH BB, WEBER RS, LEE JJ, MARTIN JW, HAYS GL, GOEPFERT H, HONG WK. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. **N Engl J Med** 1993; 7: 328(1):15-20.

LIPPMAN SM, LEE JJ, MARTIN JW, EL-NAGGAR AK, XU X, SHIN DM, THOMAS M, MAO L, FRITSCHER HA JR, ZHOU X, PAPADIMITRAKOPOULOU V, KHURI FR, TRAN H, CLAYMAN GL, HITTELMAN WN, HONG WK, LOTAN R. Fenretinide activity in retinoid-resistant oral leukoplakia. **Clin Cancer Res** 2006 May 15; 12(10): 3109-14.

LIU S. Markers of Cell Proliferation in Normal Epithelia and Dysplastic Leukoplakias of the Oral Cavity. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1998; 7(7): 597-603.

LODI G, SARDELLA A, BEZ C, DEMAROSI F, CARRASSI A. Systematic Review of Randomized Trials for the Treatment of Oral Leukoplakia. **Journal of Dental Education** 2002; 66 (8): 896-902.



LUMERMAN H, FREEDMAN P, KERPEL S. Oral Epithelial Dysplasia and the Development of Invasive Squamous Cell Carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St Louis 1995; 79(3): 321-329.

LUNDY J, RAAF JH, DEAKINS S, WANEBO HJ, JACOBS DA, LEE T, et al. The acute and chronic effects of alcohol on the human immune system. *Surg Gynecol Obstet*. 1975;141(2):212-18.

MACIGO FG, MWANIKI DL, GUTHUA SW: The association between oral leukoplakia and use of tobacco, alcohol and khat based on relative rufa assessment in Kenya. **Eur J Oral Sci** 1995; 103: 268-273.

MACIGO FG, MWANIKI DE, GUTHUA SW. Influence of dose and cessation of kiraiku, cigarettes and alcohol use on the risk of developing oral leukoplakia. **Eur J Oral Sci** 1996; 104: 498-502.

MAIDHOF R, HORNSTEIN OP. Autoradiographic Study on Some Proliferative Properties of Human Buccal Mucosa. **Arch Dermatol Res**, Berlin 1979; 265 (2): 165-172.

MARLEY JJ et al. Management of potentially malignant oral mucosal lesions by consultant UK oral and maxillofacial surgeons. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburg 1996; 34 (1), 28-36.

MARTORELL-CALATAYUD A, BOTELLA-ESTRADA R, BAGÁN-SEBASTIÁN JV, SANMARTÍN-JIMÉNEZ O, GUILLÉN-BARONA C. La leucoplasia oral: definición de

parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. **Actas Dermosifiliogr** 2009; 100:669-84.

MASEREJIAN NN, GIOVANNUCCI E, ROSNER B, ZAVRAS A, JOSHIPURA K. Prospective Study of Fruits and Vegetables and Risk of Oral Premalignant Lesions in Men. **American Journal of Epidemiology** 2006; 164 (6): 556-566.

MASEREJIAN NN, JOSHIPURA KJ, ROSNER BA, GIOVANNUCCI E, ZAVRAS AI. Prospective Study of Alcohol Consumption and Risk of Oral Premalignant Lesions in Men. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15(4): 774-781.

MEHROTRA R, HULLMANN M, SMEETS R, REICHERT TE, DRIEMEL O Oral cytology revisited. **J Oral Pathol Med** 2009; 38: 161–166

MCCULLOUGH M, JABER M, BARRETT AW, BAIN L, SPEIGHT PM, PORTER SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. **Oral Oncology** 2002; 38: 391–393.

MCINTOSH L, MCCULLOUGH MJ, FARAH CS. I. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. **Oral Oncol** 2009; doi:10.1016/j.oraloncology.2009.08.001.

MEHROTRA R, GUPTA A, SINGH M, IBRAHIM R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. **Molecular Cancer** 2006; 5 (11). doi:10.1186/1476-4598-5-11

MEHROTRA R, PANDYA S, CHAUDHARY AK, KUMAR M, SINGH, M. Prevalence

of Oral Pre-malignant and Malignant Lesions at a Tertiary Level Hospital in Allahabad, India. **Asian Pacific J Cancer Prev** 2008; 9: 263-266.

MELTZER C. Surgical Management of Oral and Mucosal Dysplasias: The Case for Laser Excision. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65: 293-295.

MISHRA, M; MOHANTY, J; SENGUPTA, S; TRIPATHY, S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. **Indian J Dermatol Venereol Leprol** 2005; 71 (3): 161-165.

NAGAO T, IKEDA N, FUKANO H, HASHIMOTO S, SHIMOZATO K, WARNAKULASURIYA S. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. **J Oral Pathol Med** 2005; 34: 532–9.

NAPIER SS, SPEIGHT PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. **J Oral Pathol Med** 2008; 37: 1–10.

OGDEN GR, COWPE JG, WIGHT AJ. Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. **J Oral Pathol Med** 1997; 26: 201-5.

OH ES, LASKIN DM. Efficacy of the ViziLite System in the Identification of Oral Lesions. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65: 424-426.

OLIVER RJ, MACDONALD DG, FELIX DH. Aspects of Cell Proliferation in Oral Epithelial Dysplastic Lesions. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen 2000; 29 (2): 49-55.

ONOFRE MA, SPOSTO MR, NAVARRO CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2001; 91: 535-40.

PANDEY M, THOMAS G, SOMANATHAN T, SANKARANARAYANAN R, ABRAHAM EK, JACOB BJ, MATHEW B. Evaluation of surgical excision of non-homogenous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. **Oral Oncol** 2001;37:103-9.

PETTI S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. **Oral Oncology** 2003; 39: 770–780.

PINDBORG JJ. Lesions of the Oral Mucosa to Be Considered Premalignant and their Epidemiology. In: MACKENZIE, I. C.; DABELSTEEN, E.; SQUIER, C. A. **Oral Premalignancy** 1980; 1: 22-23.

PINDBORG JJ, REIBEL J, HOLMSTRUP P. Subjectivity in Evaluating Oral Epithelial Dysplasia, Carcinoma in Situ and Initial Carcinoma. **J Oral Pathol** Copenhagen 1985; 14 (9): 698-708.

PINDBORG JJ et al. Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. **World Health Organization: International Histological Classification of Tumors**. 2. Ed. Berlin: Springer-Verlang, 1997.

PLOTON D, MENAGER M, JEANNESSON P, HIMBER G, PIGEON F, ADNET JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. **Histochem J** 1986; 18: 5-14.

POH CF, NG SP, WILLIAMS PM, ZHANG L, LARONDE DM, LANE P, MACAULAY C, ROSIN MP. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. **Head Neck** 2007; 71-76. DOI 10.1002/hed.

POATE T, WARNAKULASURIYA S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic In London. **Oral Diseases** 2006; 12: 22–26.

RAM S, SIAR CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. **Int J Oral Maxillofac Surg** 2005; 34: 521–527.

REDDI SP, SHAFER AT. Oral Premalignant Lesions: Management Considerations. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am** 2006; 18: 425–433.

REIBEL J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. **Crit Rev Oral Biol Med** 2003; 14 (1): 47-62.

REMMERBACH TW, WEIDENBACH H, MÜLLER C, HEMPRICH A, POMJANSKI N, BUCKSTEGGE B, BÖCKING A. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. **Anal Cell Pathol** 2003; 25(3):139-46.

RENSTRUP G. Occurrence of candida in oral leukoplakia. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica** 1970; 78B: 421–424. doi: 10.1111/j.1699-0463.1970.tb04322.x

RIBEIRO AS, SALLES PR, SILVA TA, MESQUITA RA. A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia. **Int J Dent** 2010; 1-10. doi:10.1155/2010/186018

SCARDINA GA, CARINI F, MARESI E, VALENZA V, MESSINA P. Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: is management still up to date and effective?. **Methods Find Exp Clin Pharmacol** 2006; 28(2):115-9.

SCHEIFELE C, NASSAR A, REICHART P. Prevalence of oral cancer and potentially malignant lesions among shammah users in Yemen. **Oral Oncology** 2007; 43: 42-50.

SCHEIFELE C, REICHART P, DIETRICH T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population **Oral Oncology** 2003; 39: 619–625.

SCHEIFELE C, SCHMIDT-WESTHAUSEN AM, DIETRICH T, REICHART P. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases **Oral Oncology** 2004; 40: 824–828.

SCHEPMAN KP; VAN DER MEIJ EM; SMEELE LE; VAN DER WAAL I. Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leukoplakia. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1996; 32B: 416-9.

SCHWARZ F, MARAKI D, YALCINKAYA S, BIELING K, BÖCKING A, BECKER J. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO<sub>2</sub>- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. **Lasers Surg Med** 2005 Jul; 37(1): 29-36.

SCIUBBA JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions – Computer-Assisted Analysis of the Oral Brush Biopsy. **JADA** 1999; 130: 1445-1457.

SCULLY C, BAGAN JV, HOPPER C, EPSTEIN JB. Oral cancer: Current and future diagnostic techniques. **Am J Dent** 2008; 21: 199-209.

SIERON A, ADAMEK M, KAWCZYK-KRUPKA A, MAZUR S, ILEWICZ L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. **J Oral Pathol Med** 2003 Jul; 32(6): 330-6.

SILVA ICO, CARVALHO ATD, SILVA LBO, NAGAHAMA MCV. Leukoplakia: a literature revision. **RGO** Porto Alegre 2007; 55 (3): 287-289.

SILVERMAN S. Leukoplakia and Erythroplakia. **Oral Cancer**. 4. Ed. Canada: BC Decker, 1998. Cap. 3, p. 25- 40.

SITHEEQUE MAM, SAMARANAYAKE LP. Chronic Hyperplastic Candidosis/Candidiasis (Candidal Leukoplakia). **CROBM** 2003; 14: 253-267. Doi: 10.1177/154411130301400403

SINGH VN, GABY SK. Premalignant lesions: role of antioxidant vitamins and beta-carotene in risk reduction and prevention of malignant transformation. **Am J Clin Nutr** 1991 Jan; 53(1 Suppl): 386S-390S.

SINGH M, KRISHANAPPA R, BAGEWADI A, KELUSKAR V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. **Oral Oncology** 2004; 40: 591–596.

SQUIER CA, FINKELSTEIN MW. Mucosa Bucal. In: TEN CATE, A. R. **Histologia Bucal: Desenvolvimento, Estrutura e Função**. 5. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap. 16, p. 323-339.

SQUIER CA, COX P, HALL BK. Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in the presence of ethanol. *J Oral Pathol*. 1986;15(5):276-79.

STICH HF, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, NAIR MK. Remission of precancerous lesions in the oral cavity of tobacco chewers and maintenance of the protective effect of beta-carotene or vitamin A. *Am J Clin Nutr* 1991 Jan; 53(1 Suppl): 298S-304S.

SULKOWSKA, M. et al. Proliferating Activity in Oral Dysplastic Leasions and Squamous Cell Carcinomas. *Folia Histochem Cytobiol Warszawa* 2001; 39 (2): 191-192.

THOMSON PJ, WYLIE J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002 Apr; 31(2): 145-53.

TOMA S, MANGIANTE PE, MARGARINO G, NICOLO G, PALUMBO R. Progressive *13-cis-retinoid* acid dosage in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncology, European Journal of Cancer* 1992; 281: 121-123.

TOTH BB, MARTIN JW, LIPPMAN SM, HONG WK. Chemoprevention as a form of cancer control. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 243-6.



TRULLENQUE-ERIKSSON A, MUÑOZ-CORCUERA M, CAMPO-TRAPERO J, CANO-SÁNCHEZ J, BASCONES-MARTÍNEZ A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2009; 14: E210-6.

TSAI JC, CHIANG CP, CHEN HM, HUANG SB, WANG CW, LEE MI, HSU YC, CHEN CT, TSAI T. Photodynamic Therapy of oral dysplasia with topical 5-aminolevulinic acid and light-emitting diode array. **Lasers Surg Med** 2004; 34(1): 18-24.

VAN DER HEM PS, NAUTA JM, VAN DER WAL JE, ROODENBURG JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. **Oral Oncol** 2005 Jan; 41(1): 31-7.

VAN DER WAAL I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral Oncol** 2009; 45: 317-323.

VAN DER WAAL I, SCHEPMAN KP, VAN DER MEIJ EH. A Modified Classification and Staging System for Oral Leukoplakia. **Oral Oncol** Oxford 2000; 36 (2): 264-266.

VAN DER WAAL I, SCHEPMAN KP, VAN DER MEIJ EH. Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Review. **Oral Oncology** 1997; 33 (5): 291-301.

VLADIMIROV B, SCHIODT M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. **Int J**

**Oral Maxillofac Surg** 2009; 38: 1188–1193.

WALDRON CA, SHAFER WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. **Cancer** 1975; 36: 1386-92.

WANG HF, SPITZER JJ. Alcohol-induced thymocyte apoptosis is accompanied by impaired mitochondrial function. *Alcohol*. 1997;14(1):99-105.

WARNAKULASURIYA, S.; MACDONALD, D. G. Epithelial Cell Kinetics in Oral Leukoplakia. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen 1995; 24 (4): 165-169.

WARNAKULASURIYA S. Histological grading for oral epithelial dysplasia: revised. **J Pathol** 2001; 194: 94-97.

WARNAKULASURIYA S; JOHNSON NW; van der WAAL I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med** 2007; 36 (10): 575-580.

WARNAKULASURIYA S, PARKKILA S, NAGAO T, PREEDY V, PASANEN M, KOIVISTO H, NIEMELA O. Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. **J Oral Pathol Med** (2008) 37: 157–165.

WARNAKULASURIYA S, REIBEL J, BOUQUOT J, DALBESTEEN E. Oral epithelial dysplasia classification system: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **J Oral Pathol Med** 2008; 37: 127-133.

WILLIAMS, PM; POH, CF; HOVAN, AJ; SAMSON, NG; ROSIN, MP. Evaluation of a suspicious oral mucosal lesion. **JCDA** 2008; 74 (3): 275-280.

WILLIAM JR WN, LEE JJ, LIPPMAN SM, MARTIN JW, CHAKRAVARTI N, TRAN H, SABICHI AL, KIM ES, FENG L, LOTAN R, PAPADIMITRAKOPOULOU VA. High-Dose Fenretinide in Oral Leukoplakia. **Cancer Prev Res** 2009; 2(1): 22-26.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer (IARC) Screening group. Digital manual for early diagnosis of oral neoplasia. Disponível em <http://screening.iarc.fr/atlasoral.php>. Acesso em: 24 Jul. 2010.

WRIGHT, A.; SHEAR, M. Epithelial Dysplasia Immediately Adjacent to Oral Squamous Cell Carcinoma. **J Oral Pathol**, Copenhagen 1985; 14 (7): 559-564.

YANG YH, HO PS, LU HM, HUANG IY, CHEN CH. Comparing dose– response measurements of oral habits on oral leukoplakia and oral submucous fibrosis from a community screening program **J Oral Pathol Med** 2010; 39: 306–312

YU CH, LIN HP, CHEN HM, YANG H, WANG YP, CHIANG CP. Comparison of outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light. **Laser Surg Med** 2009; 41 (9): 628-633.

ZHANG, X; LI, C; SONG, Y; REICHART, P. Oral leukoplakia in China: a review. **Oral Maxillofac Surg** 2010; DOI 10.1007/s10006-010-0214-0

ZHANG L, WILLIAMS M, POH C, LARONDE D, EPSTEIN J, DURHAM S, NAKAMURA H, BEREAN K, HOVAN A, LE N, HISLOP G, PRIDDY R, HAY J, LAM

W, ROSIN M. Toluidine Blue Staining Identifies High-Risk Primary Oral Premalignant Lesions with Poor Outcome. **Cancer Res** 2005; 65 (17); 8017-8021.