

LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA: REVISÃO DA LITERATURA COM ÊNFASE NO DIAGNÓSTICO, MANEJO E TRATAMENTO

PROLIFERATIVE VERRUCOUS LEUKOPLAKIA: LITERATURE REVIEW WITH EMPHASIS ON DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND TREATMENT.

Alexandro Barbosa de Azevedo¹

Resumo

As Desordens Potencialmente Malignas Oraís (DPMO) descrevem um grupo de doenças com risco aumentado de desenvolver o Carcinoma Espinocelular (CEC), e a mais comum é a Leucoplasia Oral (LO), que apresenta uma variante agressiva denominada Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP). Descrita pela primeira vez em 1985 por Hansen et al., a LVP é considerada uma forma multifocal incomum da doença, com curso clínico agressivo e implacável para malignidade, sem associação com os fatores de risco tradicionais da LO. O diagnóstico e manejo dessa variante é um desafio, pois, além da ausência de biomarcadores comprovados que possam prever seu curso evolutivo, a subjetividade existente na sua avaliação clínica e histopatológica, faz com que a presença ou grau de Displasia Epitelial Oral (DEO) não consiga determinar se haverá ou não transformação maligna da lesão. O objetivo desse trabalho foi realizar uma Revisão da Literatura Tradicional, focando especificamente nos aspectos sobre diagnóstico, transformação maligna, manejo e tratamento da LVP, variante agressiva da LO. Concluímos que, ainda hoje, não existem biomarcadores que possam prever o avanço das LO, tornando-se obrigatório o acompanhamento e/ou tratamento de toda e qualquer LO, inclusive os casos de Queratose de significado incerto.

Palavras-chave: Leucoplasia oral. Câncer bucal. Carcinoma Espinocelular. Líquen Plano Bucal. Eritroplasia.

Abstract

Oral Potentially Malignant Disorders (OPMDs) describe a group of diseases at increased risk of leading to Squamous Cell Carcinoma (SCC). The most common is Oral Leukoplakia (OL), which presents itself through an aggressive variant known as Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL). First described in 1985 by Hansen et al., PVL is considered an uncommon multifocal form of the disease, with an aggressive and relentless clinical course towards malignancy, and lacks association with traditional OL risk factors. The diagnosis and management of this disease form poses a significant challenge since, in addition to the absence of proven biomarkers that can predict its evolutionary course, the subjectivity existing in its clinical and histopathological evaluation means that the presence or degree of Oral Epithelial Dysplasia (OED) is not enough to determine whether or not the lesion will undergo a malignant transformation. The objective of this work was to carry out a Traditional Literature Review focused specifically on aspects of diagnosis, malignant transformation, management and treatment of PVL, an aggressive variant of OL. Our conclusion is that, to this day, there are no biomarkers able to predict the progress of OL, making it necessary to monitor and/or treat all OL cases, including cases of Keratosis of unknown significance.

Keywords: Oral leukoplakia. Oral cancer. Squamous cell carcinoma. Oral lichen planus. Erythroplasia.

1. Clínica de Estomatologia e Patologia Bucal - Odontoclínica Central da Marinha, Rio de Janeiro, Brasil

Como citar este artigo:

De Azevedo AB. Leucoplasia Verrucosa Proliferativa: revisão da literatura com ênfase no diagnóstico, manejo e tratamento. Rev Nav Odontol. 2021; 48(1): .x-XX.

Recebido em: 07/01/2021

Aceito em: 11/04/2021

INTRODUÇÃO

O câncer oral e labial apresentaram uma incidência mundial acima de 350 mil novos casos em 2018, causando cerca de 177 mil mortes (1), das quais, o CEC representou cerca de 90-95% dos casos (2-5). O fato de apresentar sintomas vagos e mínimos achados físicos, em seu estágio inicial (2), fazem com que o CEC seja diagnosticado em estágios avançados da doença, proporcionando baixa taxa de sobrevida média em 5 anos, em torno de 50% dos casos, sendo considerado uma doença letal e deformante devido a sua capacidade de invasão tecidual, destruição orofacial e de produção de metástases à distância (2,3,6). Contudo, está bem estabelecido que uma parcela importante dos cânceres bucais são precedidas por alterações teciduais que podem ser observadas durante um exame clínico oral e diagnosticadas através de exame histopatológico (2,4,6,7). Descritas como Desordens Potencialmente Malignas Oraís, tais alterações epiteliais apresentam potenciais variados de progressão para malignidade, sendo difícil prever qual será o seu curso evolutivo (2,5,8,9). Entre as DPMO, a LO é a mais comum (5,10-12) e entre seus fenótipos de apresentação clínica, apresenta uma variante particularmente agressiva denominada LVP (13). Atualmente, tanto a LO quanto a LVP, necessitam de maior precisão no seu diagnóstico e manejo, mas esse avanço é limitado pela subjetividade da avaliação clínica e histopatológica dos casos (14), já que não existem biomarcadores comprovados que possam prever qual será o curso evolutivo da lesão (9,15,16) e a presença ou grau de DEO não consegue determinar se haverá transformação maligna (14).

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os mais recentes critérios para o diagnóstico da LVP, incluindo informações sobre sua capacidade de transformação maligna, além dos protocolos sugeridos para seu manejo e tratamento. Para isso, foi realizada uma Revisão da Literatura Tradicional, do tipo Estado da Arte, obtendo as informações mais atuais e relevantes sobre essa patologia, através do levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline, Lilacs, SciELO e Google Scholar; complementado pela análise de informações em sites de organizações nacionais e internacionais pesquisadoras do tema

REVISÃO DA LITERATURA

Em 1967, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um centro colaborador para o estudo das neoplasias, que teve o objetivo de caracterizar e definir as lesões orais que deveriam ser consideradas pré-malignas e determinar seu risco relativo de se tornarem malignas (17). Desde então, o estudo e interpretação dessas lesões tem evoluído sensivelmente. Em 2017, a OMS as definiu como DPMO, que são “condições clínicas que carregam um risco de desenvolvimento do câncer oral, seja por uma lesão precursora clinicamente definível ou em mucosa clinicamente normal” (18). Essa Transformação Maligna (TM) ocorre através de vários estágios histopatológicos (19), de forma que a transição da mucosa normal para a mucosa pré-maligna, displásica e maligna é uma interação complexa entre o ambiente e o hospedeiro, que pode incluir aspectos genéticos, função do sistema imunológico e exposição a agentes cancerígenos (4,20). Atualmente, postula-se que o desenvolvimento do câncer seja impulsionado pelo acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas em uma população clonal de células, de forma que, essas alterações genotípicas podem afetar centenas de genes, provocando alterações fenotípicas e nas funções celulares, como resistência à morte celular; aumento da proliferação celular; indução de angiogênese e capacidade de invadir e metastizar (6,7,20-22). Entretanto, essas alterações podem evoluir para a progressão, eliminação, persistência ou regressão, tornando extremamente difícil prever sua evolução clínica (22).

As DPMO são relativamente comuns, com uma prevalência mundial que varia entre 0,9 e 5% (5,19,23). A maioria apresenta-se clinicamente como lesões brancas, vermelhas ou branco-avermelhadas (9,18) e possuem uma taxa de TM que varia consideravelmente, dependendo do desenho do estudo e das características da população, entre 0,13% a 50% dos casos (9,10). Apesar da variação entre as taxas de prevalência, de acordo com a população estudada, a LO ainda é a DPMO mais comum descrita na literatura. (5,10-12).

Considerado um termo clínico, Leucoplasia descreve uma “placa ou mancha branca, que não pode ser diagnosticada clínica e histológica-

mente como qualquer outra doença, mas que carrega um risco aumentado de TM", de forma que, seu diagnóstico é realizado através da exclusão de outras condições com apresentação clínica semelhante, além de, obrigatoriamente, necessitar de uma biopsia para avaliação do seu status de risco (4,12,17,18,22,24). Apesar dessa definição ser considerada deficiente pela maioria dos autores, ainda é a mais aceita mundialmente (9).

As LO dividem-se em 2 tipos amplos e seus subtipos, dependendo da textura, espessura, cor e regularidade, em homogêneas (finas e espessas) e não homogêneas (eritroleucoplasia, verrucosa, ulcerada ou nodular), que apresentam maior risco de TM (4,12,20,25). Sua prevalência varia entre 1% e 6,2% da população, com taxas de TM entre 0,13 a 36,4% dos casos (10,20,22,23,26,27). Histopatologicamente é caracterizada por hiperqueratose do epitélio escamoso estratificado, do tipo orto ou paraqueratótico, com ou sem acantose e/ou displasia epitelial (4,11), entretanto, não existem características microscópicas patognomônicas para o seu diagnóstico, sendo necessário associar as características clínicas com as alterações histopatológicas para estabelecer o diagnóstico final (4,10). Dessa forma, postula-se que as leucoplasias evoluam de uma hiperqueratose ou hiperplasia, para vários graus de displasia epitelial e, finalmente, podendo desenvolver um Carcinoma in situ (CIS), Carcinoma Verrucoso (CV) ou CEC (19,28).

A. Diagnóstico

O diagnóstico e avaliação do risco de TM das DPMO baseiam-se na avaliação clínica com confirmação histopatológica de alterações epiteliais (5,9), que além de descartar outras entidades clínicas, também permite avaliar a presença e a extensão de alterações morfológicas, caracterizadas por atipia celular, perda de maturação e estratificação normais do epitélio, os quais definem o quadro de DEO (3,9,17,20,23). O sistema de classificação para a DEO mais aceito, atualmente, é o recomendado pela OMS, sendo baseado em critérios que descrevem alterações arquiteturais e citológicas encontradas no epitélio doente, dividindo-se em três níveis: leve, moderada e intensa. A displasia leve exibe

alterações no epitélio acometendo seu terço inferior (camadas basal e parabasal), enquanto a displasia moderada também acomete o terço médio, e a displasia intensa revela envolvimento até o terço superior do epitélio (18). Já o termo Carcinoma in situ significa o mesmo que displasia intensa, quando as alterações envolverem toda a espessura do epitélio, sem invasão ao tecido conjuntivo subjacente (18). A presença da DEO é considerado o principal fator para avaliar a capacidade de malignização das DPMO (3,9,19,23), e o risco é maior conforme avança o grau de displasia epitelial (9,23). A taxa geral de TM da DEO pode variar entre 4,8 e 6% nas displasias leves, 15,7 e 18% nas displasias moderadas e entre 26,7 e 39% nas displasias intensas (8,18). Contudo, a presença da DEO indica que uma lesão possui um risco aumentado de sofrer transformação maligna, mas não pode ser encarada como uma previsão de alterações malignas (27,29), pois tais características epiteliais podem não refletir necessariamente um avanço para malignidade, assim como, a ausência de displasia não exclui uma natureza pré-maligna de uma DPMO, que também pode sofrer TM (6,23).

Descrita pela primeira vez em 1985 por Hansen et al., a LVP (13) é classificada como um subtipo não homogêneo de LO; considerada uma forma incomum da doença que frequentemente mostra hiperplasia verrucosa com mínima ou nenhuma displasia no estágio inicial da doença (4,20). Apesar do seu curso clínico mais agressivo e sem associação com fatores de risco tradicionais como tabagismo, álcool, mastigação de betel quid ou evidência de associação viral, apresenta evolução multifocal lenta envolvendo áreas contíguas ou não, que podem ser verrucosas, com predileção por indivíduos mais velhos e principalmente mulheres, afetando frequentemente a gengiva, mucosa jugal e a língua, com progressão implacável para malignidade. Contudo, alguns autores tem sugerido a mudança da sua descrição para "Leucoplasia Proliferativa" (LP), pois consideram um termo mais preciso, já que nem todas as lesões apresentam-se clinicamente verrucosas, tornando-a uma entidade dissociada da LO, haja vista que, além da sua etiologia ainda permanecer obscura, também pode exibir um espectro diferenciado de alterações histopatológicas, podendo variar desde de uma hiperqueratose sem displasia a hiper-

plasia verrucosa ou CV (4,15,24,28,30). Quanto ao seu perfil molecular, já foram observadas superexpressão de p53 e deleções ou mutações de p16INK4a e p14ARF, além de aneuploidia e alterações no complexo Mcm2 (30), entretanto, estes achados ainda não se tornaram relevantes na clínica diária.

O subtipo de DPMO descrito como “Hiperplasia Verrucosa” (HV) ou “leucoplasia clinicamente verrucosa”, é caracterizado por hiperplasia epitelial verrucosa ou papilar com um padrão de crescimento exofítico, onde as características citológicas da displasia são variáveis e podem ser mínimas ou ausentes (24,27). Ainda não existem critérios padronizados para o diagnóstico histológico de HV, e biópsias em vários sítios anatômicos podem exibir diferentes padrões histológicos, geralmente correlacionando-se com as características clínicas (27). O diagnóstico de DEO dessas lesões está repleto de disparidades nos critérios clínicos e histológicos, sendo que o seu diagnóstico microscópico não pode ser feito sem o conhecimento da sua apresentação clínica, principalmente quando sugerido o diagnóstico de LVP (27). Entretanto, durante sua evolução, a LVP também pode exibir aspecto clínico de HV, com ou sem displasia, considerado um padrão único de progressão epitelial que pode compartilhar as mesmas características do CV. A forma de distinção entre eles não está bem estabelecida, mas a HV apresenta crescimento exofítico com hiperplasia epitelial e projeções epiteliais alongadas e delgadas, podendo apresentar anastomose, sem o crescimento bulboso, típico do CV, onde a projeção se estende abaixo do nível epitelial, as células epiteliais possuem citoplasma eosinofílico abundante, e podem ser vistas figuras mitóticas normais na camada basal ou parabasal, sem atipia citológica. Por outro lado, sabe-se que a HV pode se transformar em CV, e este pode exibir displasia e invasão mínimas, com um comportamento clínico menos agressivo do que o CEC (27).

Atualmente, o padrão ouro para avaliar o risco e os fatores preditivos para transformação maligna da LO e LVP são a aparência clínica não homogênea (3) e determinação histopatológica da DEO no epitélio alterado, coletado através da biópsia da lesão (8,9,14,31).

Importante ressaltar que algumas condições

podem exibir aspectos histológicos semelhantes aos encontrados nas LVP, resultando em sobrediagnóstico e manejo inadequado, como no caso das Queratoses Reativas que podem se assemelhar às LVP precoces, principalmente a Queratose da Crista Alveolar, Queratose do Tabaco sem fumaça e Queratose Friccional (devido a mordida na mucosa jugal/língua) (27).

As LVP precoces podem ser indistinguíveis das Queratoses Benignas e LO sem displasia, normalmente não expressando muitas características citológicas displásicas, somente alterações arquiteturais, que progridem exibindo arquitetura ondulada ou verrucosa relacionada à sua apresentação clínica (27). Também podem apresentar Mucosite de interface com infiltrado linfo-histiocítico adjacente às células basais, além de células disqueratóticas, direcionando para um falso diagnóstico de Líquen plano oral (LPO), contudo, a hiperortoqueratose com superfície ondulada não é um achado histológico típico do LPO (27). Da mesma forma, as LVP que possuem componente eritematoso (forma eritroleucoplásica), principalmente aquelas com lesões bilaterais e multifocais (especificamente na mucosa jugal), também podem mimetizar clinicamente o LPO, o que para Villa et al. é um aspecto importante da doença, já que em seu estudo, os pacientes com componente eritematoso proeminente apresentaram TM em 100% dos casos, quando comparados com os 62,5% dos casos sem o componente eritematoso que também sofreram TM, e por isso, o autor sugere a utilização do termo “Eritroleucoplasia Proliferativa” para descrever melhor a LP com eritema proeminente (30). O LPO também pode mostrar hiperqueratose com atrofia epitelial ou erosão, mas esses achados estão comumente associados à degeneração das células basais, corpos colóides e um infiltrado linfo-histiocítico na interface, bem como outras alterações reativas dentro do epitélio devido à inflamação, contudo, tais características encontradas em uma área demarcada devem ser vistas com cautela, porque esse padrão “liquenóide” foi observado em 29% das lesões com DEO (32). É provável que esse infiltrado represente uma resposta linfocítica à DEO ou uma inflamação promotora de tumor; uma marca registrada do câncer (24,30).

A mudança do termo “hiperqueratose sem displasia” para “hiperqueratose não reativa”,

têm sido sugerida nos casos de lesões sem displasia, em que as alterações epiteliais não sejam resultado de inflamação (24). Além disso, também foram sugeridos novos critérios arquiteturais para o diagnóstico da DEO, incluindo a arquitetura ondulada, verrucosa ou papilar, hiperqueratose com atrofia epitelial, proliferação epitelial volumosa com crescimento exofítico e/ou endofítico e hiperqueratose “saltada” entre áreas com epitélio normal, por considerar características comumente encontradas nas LP precoces, antes do desenvolvimento da DEO ou CEC (24). Uma revisão sistemática realizada por Abadie et al. sobre a LVP, concluiu que mais da metade dos casos (56,4%) não exibiram displasia epitelial na primeira biópsia, mas hiperqueratose ou paraqueratose com atrofia epitelial ou acantose (33). De forma similar, também foi sugerido, recentemente, que seja adotado o termo “Queratose de Significado Incerto” para as leucoplasias clínicas que exibem hiperqueratose e/ou paraqueratose, acantose ou atrofia, atipia citológica mínima sem inflamação, com discreta papilomatose com segmentos “saltados” entre queratina e epitélio normal, sem característica de queratose traumática, devido à possibilidade de se tratar de lesões displásicas muito precoces (25). Contudo, um ponto importante descrito por Woo, é que o trauma local, candidíase e inflamação também podem causar atipia epitelial reativa que compartilha muitas características com a DEO, por isso, não há uma característica única para o diagnóstico da DEO, mas um conjunto de características que devem ser correlacionadas com o grau de inflamação e a aparência clínica da lesão (25). Farah et al., em um estudo que explorou as diferenças transcriptômicas entre LO displásica e não displásica, identificaram um subconjunto de LO apresentando “displasia genotípica” sem evidência histopatológica de “displasia fenotípica” (34), corroborando com estudo de Villa et al. que concluiu que a leucoplasia sem displasia (denominada Queratose de significado incerto, por Woo) demonstrou compartilhar características genômicas com as LO displásicas (35). Esses estudos apoiam a teoria de que algumas leucoplasias podem ser pré-cancerosas, independentemente da presença de displasia (16).

Ainda persistem controvérsias quanto ao diagnóstico clínico da LVP, podendo ser con-

siderada como uma leucoplasia gengival, de qualquer tamanho, por alguns centros, enquanto outros consideram somente lesões multifocais sem aparência verrucosa, e outros, ainda, considerando LVP, os casos com componente eritematoso, como LPO, quando as biópsias mostram uma banda linfocítica “liquenóide” na microscopia (30).

Villa et al. reuniu achados de vários estudos e sugeriu como critérios para o diagnóstico da LP:

- lesões brancas/queratóticas, lisas, fissuradas, verrucosas ou eritematosas;
- lesão única ou multifocal não contígua, maior do que 4 cm, em um sítio, ou lesão única, maior do que 3 cm em áreas contíguas;
- lesões que progridem/expandem e/ou tornam-se multifocais;
- lesões que mostrem hiperqueratose, paraqueratose, atrofia ou acantose com mínima ou nenhuma atipia citológica, com ou sem banda linfocítica ou hiperplasia verrucosa (após exclusão de ceratoses friccionais ou reativas) (30).

B. Transformação Maligna x Manejo

Está bem estabelecido que as DPMO são estatisticamente mais propensas a se tornarem malignas, contudo, as lesões com displasia podem ou não progredir para o carcinoma e as lesões histologicamente normais podem ser realmente benignas ou lesões com aspectos moleculares pré-malignos que ainda não desenvolveram as alterações morfológicas/citológicas da displasia (9,20,21). Estudos demonstraram que hiperqueratose benigna/hiperplasia epitelial sofreram TM entre 1% e 30% dos casos, comprovando que lesões que não são displásicas também podem se tornar malignas (36,37). No caso das LVP, estudos demonstraram uma taxa de TM entre 40 e 100% dos casos, com acompanhamento médio de 7 anos, e uma taxa de mortalidade geral de 40% (4,15,20,25,27).

As DPMO apresentam maior risco de TM nos primeiros 5 anos após o diagnóstico (9), entretanto, o momento da possível transformação é imprevisível e, por isso, a base do manejo das lesões clinicamente suspeitas é a vigilância ativa. Por outro lado, esse manejo deve considerar o aspecto clínico e os fatores de risco do paciente,

podendo variar entre observação cuidadosa e a intervenção cirúrgica (10,20,21). Uma revisão sistemática recente analisou os aspectos clínicos das LVP e não conseguiu sustentação quanto a taxa de TM dessa lesão devido ao curto período de acompanhamento encontrado na literatura (28). Não há diretrizes ou recomendações universalmente aceitas sobre a frequência de acompanhamento dos pacientes com diagnóstico de DEO, e novas lesões podem ocorrer adjacentes às lesões previamente excisadas ou em sítios diferentes (3,20). Para Villa et al., os casos devem ser monitorados de perto e as áreas verrucosas ou nodulares devem ser biopsiadas para descartar displasia ou CEC (30).

C. Tratamento

Os tratamentos mais utilizados para as DPMO são a excisão cirúrgica ou vaporização com laser de CO₂, contudo, não são totalmente eficazes para as lesões displásicas, que apresentam recorrência de até 40% dos casos (15,30,36,38,39). Em seu estudo, Bagan et al. tratou 34 pacientes (61,8% dos casos) com laser de CO₂ e obteve 85% de recorrência das lesões (40). Mehanna et al., realizaram uma revisão sistemática com metanálise, de estudos que acompanharam pacientes com DEO e concluíram que as lesões que não foram excisadas tiveram maior taxa de TM (14,6% dos casos), em comparação com as lesões que foram excisadas (5,4% dos casos), sugerindo que a excisão cirúrgica reduz o risco de TM em mais da metade, mas não o elimina (38), contudo, as taxas de recorrência das lesões após a excisão cirúrgica permanecem altas, em 71,2% dos casos (33).

Há mais de 30 anos, importantes autores afirmavam que a prática de “observação clínica da LO sem biópsia” poderia ser perigosa e deveria ser desencorajada, aconselhando a remoção completa, sempre que possível, de todas as lesões que exibissem mais do que graus leves de displasia, principalmente nos casos de leucoplasias que envolvessem o assoalho da boca ou a língua (17,26). Algum tempo depois, a indicação para excisão cirúrgica evoluiu para qualquer LO, independentemente da presença ou ausência de displasia (15). Atualmente, a excisão cirúrgica completa da lesão têm sido

indicada para leucoplasias que apresentam displasia moderada ou intensa, além das leucoplasias não-homogêneas, especialmente leucoeritropias e LVP (20,29). Recentemente, uma revisão sistemática concluiu que nenhum tratamento parece ser eficaz (laser; retinóides, terapia fotodinâmica e quimioterapia), e como a LVP é multifocal, sua erradicação cirúrgica é difícil, principalmente para obter margens livres da doença sem displasia (28).

Recentemente, Villa et al. recomendaram um protocolo de tratamento para os pacientes com LP (30):

- a. fotografar as lesões em todas as consultas e enviar ao patologista com a biópsia;
- b. acompanhar o paciente a cada 3 ou 6 meses (dependendo do diagnóstico histopatológico), realizando biópsias periódicas quando houver alteração no aspecto da lesão (desenvolvimento de áreas vermelhas e/ou nodulares/verrucosas, endurecimento e envolvimento de outros sítios);
- c. acompanhar as queratoses de significado incerto, tratando as leucoplasias gengivais caso a caso, já que outros fatores podem afetar a indicação do tratamento, como a idade, saúde física, grau de envolvimento da área, perda óssea, mobilidade dentária, aparência e comportamento da lesão;
- d. observar as displasias leve a moderada, quando a extensão ou localização forem impedidas para a excisão, ou removê-las quando a área for discreta;
- e. excisar os casos com displasia grave ou carcinoma in situ;
- f. descrever nos relatórios histopatológicos de biópsias excisionais as características encontradas nas margens da lesão.

Os métodos de diagnóstico, manejo e tratamento das LVP ainda são um desafio para a maioria dos estomatologistas, e devido seu perfil persistente de desenvolvimento e avanço para a malignidade, para obter um desfecho mais favorável ao paciente, é imprescindível a busca constante pelo diagnóstico precoce, através do exame de rastreamento contínuo de qualquer paciente que esteja se submetendo ao exame odontológico, associado a uma vigilância ativa das lesões clinicamente suspeitas, além do tratamento agressivo das lesões existentes.

CONCLUSÃO

Concluimos que, devido a LVP ser uma variante agressiva da LO, que apresenta uma capacidade de malignização em praticamente todos os casos, é obrigatório o manejo e/ou tratamento de toda e qualquer LO, inclusive os casos de Queratose de significado incerto. O controle fotográfico de toda a mucosa bucal, a cada consulta de acompanhamento dos casos suspeitos, tornou-se uma ferramenta indispensável para a conclusão do diagnóstico da LVP, ainda na fase precoce da doença. A modificação da descrição da LVP para Leucoplasia Proliferativa, deixando de ser uma variante da LO, poderá desencadear pesquisas mais específicas sobre essa condição, resultando em informações mais precisas e conclusivas sobre seu diagnóstico, manejo e tratamento.

O autor declara que não há conflito de interesse.

Autor de correspondência: Alexandro Barbosa de Azevedo

Odontoclínica Central da Marinha, Clínica de Estomatologia e Patologia Bucal

Praça Barão de Ladário, 1 – Centro - Rio de Janeiro/RJ – Brasil 20091000

alexandro.azevedo@marinha.mil.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN - Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [publicação na web]; 2018 (acesso em 07 out 2020). Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J*. 2011 Sep;56(3):253-6.
3. Dost F, Lê Cao KA, Ford PJ, Farah CS. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Dec;116(6):725-33.
4. Ganesh D, Sreenivasan P, Öhman J, Wallström M, Braz-Silva PH, Giglio D, et al. Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Res*. 2018 Jun;38(6):3223-3229.
5. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018 Aug;47(7):633-640.
6. Nikitakis NG, Pentenero M, Georgaki M, Poh CF, Peterson DE, Edwards P, et al. Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):650-669.
7. Woo SB, Grammer RL, Lerman MA. Keratosis of unknown significance and leukoplakia: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Dec;118(6):713-24.
8. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011 Oct;40(9):677-83.
9. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):612-627.
10. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar;45(3):155-66.
11. Soares AB, Perschbacher K, Perez-Ordonez B. Oral potentially malignant disorders. Mini-Symposium: Head And Neck Pathology. *Diagnostic Histopathology*. 2018 May;24(5):161-65.
12. Van der Waal I. Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia—some suggestions for modifications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):577-581.
13. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Sep;60(3):285-98.
14. Dost F, Lê Cao K, Ford PJ, Ades C, Farah CS. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Mar;117(3):343-52.
15. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010 Jun;46(6):423-5.
16. Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, Farah CS. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia—A systematic review of retrospective studies. *Oral Dis*. 2020;00:1-33.
17. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Oct;46(4):518-39.
18. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (Eds): WHO Classification of Head and Neck Tumours (4th edition). IARC: Lyon 2017. p. 112-5.

19. Villa A, Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *J Appl Oral Sci.* 2014 Nov-Dec;22(6):473-6.
20. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun;125(6):628-636.
21. Lingen MW, Pinto A, Mendes RA, Franchini R, Czerninski R, Tilakaratne WM, et al. Genetics/epigenetics of oral premalignancy: current status and future research. *Oral Dis.* 2011 Apr;17 Suppl 1:7-22.
22. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013 Oct;19(7):642-59.
23. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2019 Jan-Apr;23(1):19-27.
24. Li CC, Almazroo S, Carvo I, Salcines A, Woo SB. Architectural Alterations in Oral Epithelial Dysplasia are Similar in Unifocal and Proliferative Leukoplakia. *Head Neck Pathol.* 2020 Sep 16.
25. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol.* 2019 Sep;13(3):423-439.
26. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer.* 1975 Oct;36(4):1386-92.
27. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun;125(6):591-602.
28. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2020 May;49(5):404-408.
29. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva RK. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontol 2000.* 2019 Jun;80(1):126-147.
30. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):749-60.
31. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jan;37(1):1-10.
32. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Apr;117(4):511-20.
33. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Oct;153(4):504-11.
34. Farah CS, Fox SA. Dysplastic oral leukoplakia is molecularly distinct from leukoplakia without dysplasia. *Oral Dis.* 2019 Oct;25(7):1715-1723.
35. Villa A, Hanna GJ, Kacew A, Frustino J, Hammerman PS, Woo SB. Oral keratosis of unknown significance shares genomic overlap with oral dysplasia. *Oral Dis.* 2019 Oct;25(7):1707-1714.
36. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984 Feb 1;53(3):563-8.
37. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med.* 2007 Jan;36(1):25-9.
38. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009 Dec;31(12):1600-9.
39. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a welldefined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014 Apr;20(3):e19-24.
40. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011 Aug;47(8):732-5.