



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ELIESER DE MELO GALVÃO NETO

Transformação maligna da leucoplasia oral: um estudo retrospectivo multicêntrico
na população brasileira

Belém
2020

ELIESER DE MELO GALVÃO NETO

Transformação maligna da leucoplasia oral: um estudo retrospectivo multicêntrico na população brasileira

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em odontologia, pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Hélder Antônio Rebelo Pontes.

Coorientadora: Prof. Dra. Flávia Sirotheau Corrêa Pontes

Belém
2020

ELIESER DE MELO GALVÃO NETO

Transformação maligna da leucoplasia oral: um estudo retrospectivo multicêntrico na população brasileira

Trabalho de conclusão de curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em odontologia, pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Dr. Helder Antonio Rebelo Pontes.

Coorientadora: Prof. Dra. Flávia Sirotheau Corrêa Pontes

Data de aprovação: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. HELDER ANTONIO REBELO PONTES
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – ORIENTADOR

Prof. Dra. FLÁVIA SIROTHEAU CORRÊA PONTES
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – EXAMINADORA

Prof. Dra. ANDREA MAIA CORREA JOAQUIM
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – EXAMINADORA

Prof. Dr. NICOLAU CONTE NETO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA/UFPA – SUPLENTE

RESUMO

Entre as desordens orais potencialmente malignas, a leucoplasia se destaca como a mais prevalente. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínico-patológicas da leucoplasia oral em grupos de pacientes de três grandes centros de patologia de duas regiões diferentes do Brasil, a fim de determinar quais fatores estariam associados ao risco clínico de transformação maligna. Foram analisados 148 pacientes e foram coletados dados referentes a sexo, idade, local, classificação do subtipo clínico, hábitos prejudiciais como uso de tabaco e álcool, tempo de evolução e presença de displasia. A associação entre fatores de risco e transformação maligna foi investigada pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fischer para correlação de variáveis. Foi utilizado nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). A idade média dos pacientes foi de 60 anos e 56% eram do sexo feminino. A maioria das lesões (34,5%) estava localizada nas regiões lateral e ventral da língua. Dos 148 pacientes, noventa tiveram acompanhamento clínico. A transformação maligna ocorreu em 13 pacientes (8,8%), com uma média de 44 meses de acompanhamento. Em conclusão, apresentação clínica não-fumante, não-homogênea, localização na língua e presença de alto grau de displasia foram fatores estatisticamente relevantes associados a maior risco elevado de transformação de transformação.

Palavras-chave: Leucoplasia, Carcinoma Epidermoide, Neoplasia Maligna.

ABSTRACT

Among the oral potentially malignant disorders, leukoplakia stands out as the most prevalent. The purpose of this study was to analyse the clinical-pathological features of oral leukoplakia in groups of patients from three major pathology centers in two different regions of Brazil, in order to determine which factors would be associated to the clinical risk of malignant transformation. A total of 148 patients was analyzed and data regarding gender, age, site, classification of the clinical subtype, harmful habits such as use of tobacco and alcohol, time of evolution and presence of dysplasia were collected. The association between risk factors and malignant transformation was investigated using the chi-square test and Fischer's exact test for correlation of variables. A significance level of 5% ($p \leq 0.05$) was used. The mean age of the patients was 60 years, and 56% were female. Most of the lesions (34,5%) were located in the lateral and ventral regions of the tongue. Of the 148 patients, ninety had clinical follow-up. Malignant transformation occurred in 13 patients (8.8%), with an average of 44 months of follow up. In conclusion, non-smoker, nonhomogeneous clinical presentation, location at the tongue, and the presence of high degree of dysplasia were statistically relevant factors associated with higher risk of transformation.

Keywords: Leukoplakia, Squamous Cell Carcinoma, Malignant Neoplasia.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar e encarar todas as dificuldades encontradas ao longo desses 5 anos de curso.

Sou infinitamente grato aos meus pais, que sempre investiram em mim e não mediram esforços para me fornecer tudo que há de melhor. Boa parte do que sou é herança dos ensinamentos que me deram. Sempre me colocaram em primeiro lugar, para que meu sonho fosse realizado e esse dia chegou!

A minha turma, principalmente ao meu grupo - VERDADEIRO RAIZ, amigos que jamais esquecerei, só tenho a agradecer por ser presenteado com essa turma maravilhosa, tenho orgulho do que nos tornamos e do que ainda vamos nos tornar, nossa amizade ultrapassa a faculdade.

Agradeço ao Serviço de Patologia Bucal do HUJBB por ter sido minha segunda casa, e por ter me ensinado e mostrado a “face real” da odontologia. Sou eternamente agradecido ao meu orientador e mentor professor Helder Pontes e a professora Flávia Pontes, também agradeço a querida professora Andrea Maia e o professor Nicolau Conte, todos me ensinaram a olhar a odontologia com outros olhos e entender como devemos agir profissionalmente, eles são meus grandes exemplos, agradeço todas as oportunidades e a confiança depositada em mim. Além disso, agradeço a querida Dona Hidenilsa que foi uma mãe para mim nesses anos de estágio, sempre esteve do meu lado e torcendo por mim. Agradeço também aos amigos que fiz nesse incrível estágio.

Aos meus amigos da vida, em especial, aos meus amigos do conjunto, que sempre respeitaram a minha ausência e entendiam que tudo isso foi para um bem maior, minha formação acadêmica, para dar início à uma nova etapa da minha vida, meu sucesso profissional.

Ademais, agradeço à UFPA, que foi meu lar nesses 5 anos e me fez crescer de uma forma que eu jamais imaginava, à Faculdade de Odontologia que é responsável pela minha formação acadêmica e de vida. Aos professores que foram incansáveis ao ensinar e, sem dúvidas, marcaram minha vida. Agradeço também aos amigos e colegas que fiz durante essa longa caminhada.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DE DIFERENTES TIPOS LOs. (A) LEUCOPLASIA HOMOGÊNEA EM REGIÃO DE PALATO DURO. (B) LEUCOPLASIA HOMOGÊNEA EM GENGIVA INFERIOR, NA REGIÃO DOS ELEMENTOS 43 E 44. (C) LEUCOPLASIA NÃO HOMOGÊNEA EM BORDA LATERAL DE LÍNGUA. (D) LEUCOPLASIA NÃO HOMOGÊNEA EM REGIÃO DE PALATO MOLE.	16
FIGURA 2: PROGRESSÃO DA LO PARA O CEC DE BOCA.	16
FIGURA 3: AS VARIÁVEIS CLINICOPATOLÓGICAS FORAM SUBMETIDAS AO TESTE PARA O ESTABELECIMENTO DE RELAÇÕES ENTRE MALIGNIDADE E LESÕES HOMOGÊNEAS X NÃO HOMOGÊNEAS. (A) DISPLASIA DE ALTO RISCO X BAIXO RISCO (B) FUMANTES X NÃO FUMANTES. (C) E LOCALIZAÇÃO. (D) FOI ADOTADO UM NÍVEL DE SIGNIFICÂNCIA DE 5% ($P \leq 0.05$).	18

LISTA DE SIGLAS

CEC	Carcinoma Espinocelular
LO	Leucoplasia Oral
TM	Transformação Maligna
LVP	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
H&E	Hematoxilina e Eosina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	11
2.1	Requisitos éticos	11
2.2	População estudada	11
2.3	Critérios para inclusão e exclusão	11
2.4	Amostra histológica.....	12
2.5	Análise estatística.....	13
3	RESULTADOS	13
3.1	Características clinicopatológicas	13
3.2	Transformação maligna – TM	17
4	DISCUSSÃO.....	19
5	CONCLUSÃO.....	22
	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) de boca é a malignidade mais comum da cavidade oral, representando 95% de todas as neoplasias malignas neste local (MELLO *et al.*, 2018; PONTES *et al.*, 2011). Apesar dos avanços da terapia multimodal (cirurgia, radioterapia quimioterapia), as taxas de sobrevivência não melhoraram significativamente nas últimas décadas (CAPOTE-MORENO *et al.*, 2020; PONTES *et al.*, 2011; ABRAHÃO *et al.*, 2020). Além disso, a maioria dos pacientes com CEC padecem de diversas comorbidades, incluindo graves defeitos funcionais e cosméticos, mucosite, xerostomia e osteoradionecroses, que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes (BONZANINI *et al.*, 2020; MAESSCHALCK *et al.*, 2016).

A identificação, tratamento e acompanhamento das lesões precursoras dos carcinomas espinocelulares de boca, tem sido mostrado como uma estratégia eficaz de saúde pública para diminuir as taxas de CEC. Tais condições recebem a denominação de lesões potencialmente malignas de boca. Essas desordens representam um grupo de lesões que apresentam maior risco de progressão do câncer, e a maioria dos CEC de boca, se não todos, são precedidas por estas lesões, particularmente a leucoplasia oral (LO) (WARNAKULASURIYA, 2020; MIYAHARA *et al.*, 2017). A LO tem uma prevalência mundial de 1-5%, e é definida pela Organização Mundial de Saúde (2017) como "uma placa branca de risco questionável tendo excluído (outras) doenças ou distúrbios conhecidos que não apresentam risco aumentado de câncer" (MELLO *et al.*, 2018; WETZEL e WOLLENBERG 2020).

Uma meta-análise recente de 32 estudos apresentou uma taxa média estimada de transformação maligna (TM) de 9,3% para LO (IOCCA *et al.*, 2020). Outros estudos descrevem uma taxa de recorrência anual em torno de 13,5%-17%, após a excisão cirúrgica (HOLMSTRUP *et al.*, 2006; PANDEY *et al.*, 2001). Isto se deve em parte ao desenho do estudo, variação entre grupos étnicos e diferenças geográficas, assim como aos hábitos locais das populações (SPEIGHT *et al.*, 2018; MEHANNA *et al.*, 2009). Portanto, neste estudo objetivamos avaliar a importância de diferentes fatores clínicos e microscópicos para a transformação maligna da LO em uma amostra brasileira.

Portanto, neste estudo, objetivamos analisar as características clínico-

patológicas da leucoplasia oral em grupos de pacientes de três grandes centros de patologia em duas regiões diferentes do Brasil, a fim de determinar quais fatores estariam associados ao risco clínico de transformação maligna.

2 METODOLOGIA

2.1 Requisitos éticos

Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará, e aprovado sob o Parecer de número: 3.805.374.

2.2 População estudada

Todos os casos diagnosticados como LO, entre janeiro de 2010 e novembro de 2019, foram recuperados retrospectivamente dos arquivos de patologia de três instituições brasileiras Serviço de Patologia Oral do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Belém); Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade de Campinas (Piracicaba), e Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte). Todos os casos foram confirmados por exame microscópico após biópsias incisionais ou excisionais.

2.3 Critérios para inclusão e exclusão

Os casos incluídos foram pacientes com apresentação clínica de LO, seguindo as diretrizes atuais da Organização Mundial de Saúde Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço (EL-NAGGAR, CHAN, GRANDIS, TAKATA, & SLOOTWEG, 2017). Somente pacientes com diagnóstico de LO e nenhuma outra lesão concomitante foram incluídos neste estudo.

Os casos foram excluídos da nossa amostra de acordo com os seguintes critérios: 1) falta de acesso ao material histológico para permitir a confirmação do diagnóstico clínico; 2) tempo de seguimento inferior a 6 meses, pois um período inferior a 6 meses entre o diagnóstico inicial e o diagnóstico maligno pode sugerir a ocorrência simultânea de LO e câncer (PETTI, 2003).

Os dados demográficos e clinicopatológicos recuperados incluem: sexo, idade, localização da doença, número e tamanho das lesões, hábito de fumar e/ou beber, aspectos clínicos da lesão, diagnóstico histopatológico (incluindo presença de displasia epitelial de acordo com o sistema binário), tempo de seguimento (meses), estado no último seguimento (vivo ou morto) e tempo de transformação maligna (meses). A identidade do paciente permaneceu anônima de acordo com a Declaração de Helsinque.

De acordo com o tamanho das lesões foram classificadas como tendo menos ou mais de 2cm como sugerido por Speight et al. (2018) os pacientes foram divididos de acordo com seus hábitos, em 4 grupos, fumantes atuais, não fumantes, etílicos e não etílicos.

Todas as imagens clínicas foram avaliadas para confirmar o diagnóstico clínico da LO e para determinar o subtipo clínico, como homogêneo ou não homogêneo (REIBEL et al., 2017; WARNAKULASURIYA et al., 2016; VILLA et al., 2018). A leucoplasia homogênea foi caracterizada por uma placa branca plana, fina ou espessa e uniforme com margens bem definidas, exibindo fissuras rasas dentro de uma superfície lisa, enrugada ou ondulada de textura constante. A leucoplasia não homogênea apresenta diferentes áreas de superfície nodular, salpicada, granular e verrugosa (SONIS E VILLA 2018; ISAÄC VAN DER WAAL, 2019). A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma variante da leucoplasia não homogênea, com etiologia desconhecida, que se torna progressivamente multifocal, e frequentemente envolve a gengiva/mucosa alveolar, mucosa bucal e superfície ventral da língua, conforme definido pela Classificação de Tumores de Cabeça e Pescoço da Organização Mundial de Saúde (EL-NAGGAR, CHAN, GRANDIS, TAKATA, & SLOOTWEG, 2017). É uma forma incomum e distinta de LO, com elevada probabilidade de recorrência após a excisão, e uma alta taxa de transformação maligna. Assim, avaliamos separadamente a LVP da leucoplasia não homogênea.

2.4 Amostra histológica

Os tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina foram corados rotineiramente com hematoxilina e eosina (H&E) e analisados através de microscópio de luz convencional. Patologistas especialistas sem conhecimento

prévio dos dados clínicos avaliaram as lâminas histológicas para estabelecer O risco de transformação maligna em alto risco e baixo risco, segundo o sistema binário proposto por Kijan et al. (2006).

2.5 Análise estatística

Todos os dados coletados foram organizados em um banco de dados usando o GraphPad Prism (GraphPad Software, In., San Diego, CA), versão 8.0. As variáveis clinicopatológicas foram então submetidas ao teste qui-quadrado e ao teste exato de Fisher para associação. Foi adotado um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).

3 RESULTADOS

3.1 Características clinicopatológicas

De janeiro de 2010 a novembro de 2019, um total de 148 pacientes com diagnóstico de LO e que preenchiam os critérios exigidos foram incluídos neste estudo. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino (56%), sendo que a relação mulher/homem foi de 1,3/1. A idade média dos pacientes foi de 60 anos, sendo que a maioria tinha entre 50 e 60 anos. Os locais mais envolvidos foram as superfícies lateral/ventral da língua (51 casos; 34,5%), seguidas por áreas multifocais (29 casos; 19,6%), palato (21 casos; 14,2%), mucosa bucal (21 casos; 4,2%), rebordo alveolar (10 casos; 6,8%), gengiva (9 casos; 6%) e assoalho da boca (7 casos; 4,7%). Leucoplasia homogênea foi encontrada em 40% (59) dos casos, enquanto lesões não homogêneas compreenderam 38,5% (57 casos). Trinta e dois casos foram diagnosticados como LVP (21,6%). Como demonstrado na Tabela 1, vinte e sete casos tinham um tamanho de ≤ 2 cm, e 121 casos eram > 2 cm.

Tabela 1: Distribuição (%) dos fatores de risco dos 148 pacientes e transformação maligna.

(Continua)

Fatores de Risco	Pacientes	Taxa (%)	Malignidade +	Taxa (%)
Sexo				
Homem	65	44	5	38.5
Mulher	83	56	8	61.5
Idade				
≤60	77	52	8	61.5
>60	71	48	5	38.5
Localização				
Língua	51	34.5	10	76.9
Assoalho da boca	7	4.7		
Palato	21	14.2		
Mucosa jugal	21	14.2	1	7.7
Gengiva	9	6	1	7.7
Rebordo alveolar	10	6.8	1	7.7
Áreas Multifocais	29	19.6		
Subtipos Clínicos				
Homogênea	59	40	2	15.4
Não Homogênea	57	38.5	10	76.9
Não Homogênea (LVP)	32	21.5	1	7.7
Tamanho da Lesão				
≤ 2 cm	27	18.2		
> 2 cm	121	81.8	13	100
Números de Lesões				
Simplex	99	67	11	84.6
Múltipla	49	33	2	15.4
Hábitos de fumar				
Não fumante	79	53.4	11	84.6

Fumante 49 33.1 2 15.4

Tabela 1: Distribuição (%) dos fatores de risco dos 148 pacientes e transformação maligna.

(Conclusão)

Fatores de Risco	Pacientes	Taxa (%)	Malignidade +	Taxa (%)
Desconhecido	20	13.5		
Consumo de álcool				
Não Etilista	78	52.7	8	61.5
Etilista	45	30.4	5	38.5
Desconhecido	25	16.9		
Diagnóstico histopatológico inicial				
Sem Displasia	36	24.3	1	7.7
Displasia	112	75.7	12	92.3
Grau de displasia (sistema binário)				
Baixo risco	90	61	4	30.8
Alto risco	58	39	9	69.2
Total	148	100	13	8.8

Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

A **Figura 1** ilustra a apresentação clínica de diferentes LOs, e a **Figura 2** demonstra 2 casos que evoluíram para CEC de boca.

Dos casos que apresentaram displasia no diagnóstico inicial, 39,2% (58 casos) foram considerados de alto risco. A maioria dos pacientes da coorte (79 casos; 53,4%) eram não fumantes, e 30,4% relataram consumo regular de álcool (Tabela 1).

Figura 1: Apresentações clínicas de diferentes tipos LOs. (a) Leucoplasia homogênea em região de palato duro. (b) Leucoplasia homogênea em gengiva inferior, na região dos elementos 43 e 44. (c) Leucoplasia não homogênea em borda lateral de língua. (d) Leucoplasia não homogênea em região de palato mole.



Fonte: Hospital Universitário João de Barros Barreto – Patologia Bucal.

Figura 2: Progressão da LO para o CEC de boca.



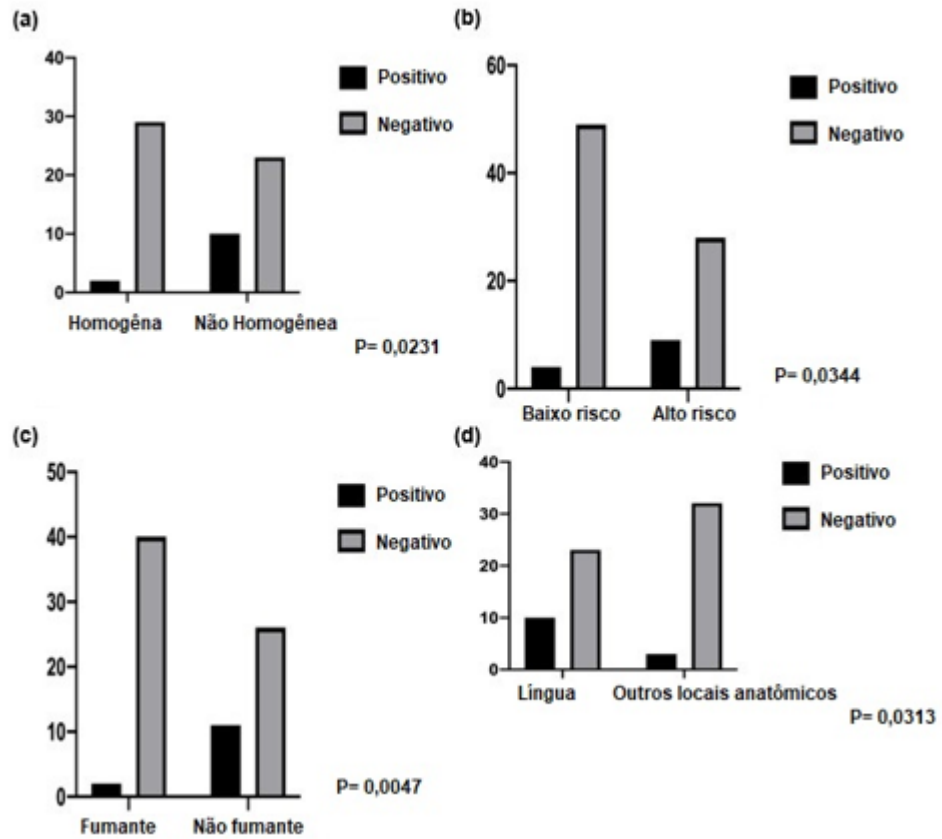
Fonte: Hospital Universitário João de Barros Barreto – Patologia Bucal.

3.2 Transformação maligna – TM

Noventa pacientes tiveram acompanhamento clínico. Foi observado um acompanhamento médio de 36 meses. Um total de 13 LOs desenvolveu CEC durante o período de seguimento, resultando em uma taxa de TM de 8,8%, com um seguimento médio de 44 meses (Tabela 1). Verificamos que a progressão da LO para malignidade ocorreu principalmente em mulheres (8 casos; 61,5%). Além disso, os casos que transformaram apresentaram uma média de idade de 56 anos, variando de 31 a 76 anos no momento do diagnóstico de câncer. As superfícies laterais e ventrais da língua foram os locais mais comuns para o desenvolvimento do CEC de boca. Enquanto isso, outros sítios bucais tiveram leucoplasias que sofreram transformação maligna: mucosa jugal, gengiva e rebordo alveolar. Em relação ao LVP, encontramos apenas 8% da taxa de TM.

A análise estatística mostrou que as variáveis clinicopatológicas que estavam significativamente associadas a um maior risco de TM da LO foram lesões não homogêneas ($p = 0,0231$), lesões localizadas na língua ($p = 0,0313$), LO com displasia de alto grau ($p = 0,0344$), e pacientes não fumantes ($p = 0,0047$) (**Figura 3**).

Figura 3: As variáveis clinicopatológicas foram submetidas ao teste para o estabelecimento de relações entre malignidade e lesões homogêneas x não homogêneas. (a) Displasia de alto risco x baixo risco (b) Fumantes x não fumantes. (c) E localização. (d) Foi adotado um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).



Fonte: Elaborado pelo autor do trabalho.

4 DISCUSSÃO

Apesar de várias propostas para caracterizar os riscos clínicos, moleculares e microscópicos de transformação maligna de LO (PINTO et al., 2020; SHEARSTON et al., 2019, PONTES et al., 2009, MIYAHARA et al., 2018), ainda é difícil prever qual o tipo LO evoluirá para uma neoplasia maligna. A taxa de TM do LO parece variar entre diferentes populações, mostrando a possível relevância de fatores ambientais e do hospedeiro (AWADALLAH et al., 2018; LODI et al., 2016). Embora o Brasil seja um país do tamanho de um continente, poucos estudos avaliaram a taxa de transformação maligna de doenças orais potencialmente malignas, incluindo LO (FERREIRA et al., 2016).

Encontramos uma taxa cumulativa de TM de 8,8% de LO, com um período médio de acompanhamento de 44 meses, semelhante aos resultados encontrados por Villa et al. (2018) no norte da Espanha e os registros de uma meta-análise recente, que relatou uma taxa de TM de 9,7% (PINTO et al., 2020). Por outro lado, alguns estudos mostraram uma taxa de TM em torno de 12% (HOLMSTRUP et al., 2006; MEHANNA et al., 2009), enquanto outros autores demonstraram uma taxa de TM menor que 2% (SHEARSTON et al., 2019; WU et al., 2019).

Considerando o subtipo clínico de LO, nossos achados estão alinhados com a literatura, confirmando o alto potencial de TM da leucoplasia não homogênea (QASRDASHTI et al., 2017; VILA et al., 2018, WU et al., 2019). Embora exista um consenso de que a LVP tem uma taxa de TM superior a 60% (MUNDE E KARLE, 2016; ABADIE et al., 2015; VILA et al., 2018; SPEIGHT et al., 2018), encontramos uma taxa de TM de apenas 8% entre os casos descritos como LVP. É provável que o curto período de acompanhamento (36 meses) possa justificar em parte o nosso resultado, uma vez que um período mais longo pode ser necessário para a evolução da LVP para CEC de boca. Esse período pode variar de 7 a 15 anos (BAGAN et al., 2019; MUNDE E KARL, 2020; ABADIE et al., 2015), com um tempo médio estimado para TM de 5 a 6 anos após o diagnóstico de LVP (SPEIGHT et al. al., 2018, CAPELLA et al., 2017).

Foi afirmado que a histopatologia sozinha não é capaz de fornecer uma avaliação de risco de TM para LO. Além disso, a displasia oral não é considerada um precursor indispensável do CEC de boca, e nem todas as LO displásicas se transformarão em câncer (YANG et al., 2018; SCHEPMAN et al., 1998;

SHEARSTON et al., 2019; SILVERMAN et al., 1984 ; SPEIGHT et al., 2018). No entanto, o papel da avaliação microscópica não pode ser negligenciado. De fato, nossos resultados indicaram que a displasia de alto grau teve uma associação significativa com maior risco de malignização, conforme relatado em vários estudos (CHATURVEDI et al., 2019; ROCK et al., 2018; VILLA et al., 2018; IOCCA et al., 2020; SPEIGHT et al., 2018; LIU et al., 2011). Adotamos o sistema de classificação binária, pois é considerado mais reprodutível, com melhor valor prognóstico, confiabilidade superior e maior concordância intra/interobservador em comparação com o sistema proposto pela Organização Mundial de Saúde (DOST et al., 2014; SPEIGHT et al., 2018; KUJAN et al., 2006).

Também observamos um risco significativamente maior de TM de LO envolvendo a língua, como descrito anteriormente (ROCK et al., 2018; QASDASHTI et al., 2017; SHEARSTON et al., 2019; WARNAKULASURIYA et al., 2016). Isto é possivelmente porque a LO da língua compreendia principalmente subtipos não homogêneos e demonstrava um alto grau de displasia. Outra explicação possível está relacionada à alta frequência de aneuploidia e perda de heterozigosidade da língua com LO, descrita por vários pesquisadores (ISLAM et al., 2010; CASTAGNOLA et al., 2011; Zhang et al., 2001).

Embora a literatura indique que a LO com um tamanho > 200 mm² apresenta um risco aumentado de desenvolver câncer (LODI et al., 2016; HOLMSTRUP et al., 2006; WARNAKULASURIYA E ARIVAWARDANA, 2016), nossos resultados não mostraram diferença significativa entre lesões com tamanhos > 200 mm² e <200 mm². Esse resultado conflitante pode ser explicado pelo fato de que aproximadamente 25% das lesões > 200 mm² foram LVP, com período de acompanhamento limitado.

Nosso estudo também descobriu que o tabagismo não era um fator de risco significativo para malignidade de LO, o que está de acordo com outros estudos anteriores (WU et al., 2019; SPEIGHT et al., 2018; SILVERMAN et al., 1984). Embora existam semelhanças nas alterações genéticas encontradas em fumantes e não fumantes cujos casos sofreram TM em carcinoma epidermoide oral (ROCK et al., 2018), estudos anteriores descreveram um risco significativamente elevado de progressão maligna em não fumantes (ROCK et al. al., 2018; SPEIGHT et al., 2018; SHERPMAN et al., 1998; BÁNÓCZY et al., 1977; HO et al., 2012), como observamos. Tomados em conjunto, esses dados sugerem que o tabaco

desempenha um papel crucial na formação de lesões queratóticas. Posteriormente, outros fatores, que permanecem não identificados, assumem o papel principal na progressão para malignidade (SPEIGHT et al., 2018; ROCK et al., 2018). De fato, não está claro por que a LO displásica em não fumantes apresenta maior risco de TM em comparação com aqueles que afetam os fumantes.

A principal força do nosso estudo foi a participação de três centros de patologia oral de duas regiões diferentes do Brasil. Por outro lado, este estudo tem algumas limitações dignas de nota. Primeiro, como mencionado acima, nossa amostra apresentou um tempo de acompanhamento limitado para monitorar os casos de LVP. Segundo o grupo de não fumantes incluiu alguns ex-fumantes com períodos variáveis de dependência do hábito, embora a maioria dos indivíduos tivesse parado de fumar 10 anos antes. Finalmente, 58 pacientes (39,2%) foram perdidos para acompanhamento durante o período do estudo.

5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados encontrados, pode-se observar que pacientes não fumantes, com apresentação clínica não homogênea, com localização na superfície ventral e lateral da língua e com presença de alto grau de displasia, foram fatores estatisticamente relevantes associados a maior risco de transformação maligna.

REFERÊNCIAS

- ABADIE, W. M., *et al.* Optimal management of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review of the literature. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**., v. 153, n. 4, 504–511, Oct., 2015.
- ABRAHÃO R., *et al.* Predictors of Survival After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in South America: The InterCHANGE Study. **JCO Glob Oncol.**, v. 6, 486-499, Mar., 2020.
- FERREIRA, A.M., *et al.* Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. **Oral Disease**., v. 22, n. 6, 536-42, Sep., 2016.
- MUNDE, A.; KARLE, R. Proliferative verrucous leukoplakia: An Update. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**., v. 12, n. 6, 469-473, April, 2016.
- BÁNÓCZY, J. Follow-up studies in oral leukoplakia. **J Maxillofac Surg.**, v. 5, n. 1, 69-75, Feb., 1977.
- BARFI QASRDASHTI, A., *et al.* Malignant Transformation in Leukoplakia and Its Associated Factors in Southern Iran:A Hospital Based Experience. **Iran J Public Health**., v. 46, n. 8, 1110-1117, Aug., 2017.
- BONZANINI, L.I.L., *et al.* Clinical and sociodemographic factors that affect the quality of life of survivors of head and neck cancer. **Support Care Cancer**., v. 28, n. 4, 1941-1950, Apr., 2020.
- BOUQUOT, J.E., *et al.* Epithelial dysplasia of the oral mucosa—diagnostic problems and prognostic features. **Curr Diagn Pathol.**, v. 12, n. 1, 11-21, February, 2006.
- CAPELLA, D.L., *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. **Braz J.Otorhinolaryngol.**, v. 83, n. 5, 585-593, Sep., 2017.
- CAPOTE-MORENO, A., *et al.* Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, Apr., 2020.
- CASTAGNOLA, Patrizio, *et al.* Chromosomal aberrations and aneuploidy in oral potentially malignant lesions: distinctive features for tongue. **BMC Cancer**., v. 11, n. 1, 445, October, 2011.
- CHATURVEDI A.K., *et al.* Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: A population-based cohort study. **Natl Cancer Inst.**, Dec., 2019.
- CHIANG, W.F., *et al.* Malignant development in patients with oral potentially malignant disorders detected through nationwide screening: Outcomes of 5-year follow-up at a single hospital. **Head Neck**., v. 42, n. 1, 67-76 Jan., 2020.
- DOST, Fatima, *et al.* Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral**

Radiol., v. 117, n. 3, 343-52, Mar., 2014.

EI-NAGGAR, Adel, *et al.* WHO classification of head and neck tumours, 4. ed. Lyon: **IARC press.**, 112–4, 2017.

LODI, G., *et al.* Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**., v. 7, n. 7, Jul., 2016.

PONTES, H. A. R., *et al.* Metallothionein and p-Akt proteins in oral dysplasia and in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med.**, v. 38, n. 8, 644-50, Sep., 2009.

HO M.W., *et al.* The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. **Oral Oncol.**, v. 48, n. 10, 969-976, Oct., 2012.

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

IOCCA, O., *et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head Neck.**, v. 42, n. 3, 539-555, Mar., 2020.

ISLAM, Nadim, *et al.* Anatomic Site Based Ploidy Analysis of Oral Premalignant Lesions. **Head Neck Pathol.**, v. 4, n; 1, 10–14. Mar., 2010.

KUJAN, Omar, *et al.* Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncol.**, v. 42, n. 10, 987-93, Nov., 2006.

KURIBAYASHI, Y., *et al.* Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. **Oral Oncol.**, v. 51, n. 11, 1020-1025, Nov., 2015.

KURIBAYASHI, Y., *et al.* Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. **J Oral Pathol Med.**, v. 41, n. 9, 682-688, Oct., 2012.

MIYAHARA, L.A.N., *et al.* PTEN allelic loss is an important mechanism in the late stage of development of oral leucoplakia into oral squamous cell carcinoma. **Histopathology.**, v. 72, n. 2, 330-338, Jan., 2018.

LIU, W., *et al.* Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. **Histopathology.**, v. 59, n. 4, 733-740, Oct., 2011.

LODI G.; PORTER S. Management of potentially malignant disorders: Evidence and critique. **J Oral Pathol Med.**, v. 37, n. 2, 63-9, March, 2008.

MAESSCHALCK, T., *et al.* Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. **Head Neck.**, v. 38, n. 11, 1695-1702, Nov., 2016.

MEHANNA, H.M., *et al.* Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. **Head Neck.**, n. 12, 1600-9, Dec., 2009.

MELLO, F.W., *et al.* Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. **J Oral Pathol Med.**, v. 47, n. 7, 633-640, Aug., 2018.

AWADALLAH, M., *et al.* Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 125, n. 6, 628-636, Jun., 2018.

PANDEY, M., *et al.* Oral Cancer Screening S: evaluation of surgical excision of nonhomogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, kerala, india. **Oral Oncol.**, v. 37, n. 1, 103-9, Feb., 2001.

PETTI, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. **Oral Oncol.**, v. 39, n. 8, 770-80, Jan., 2004.

GANDARA-VILA, P., *et al.* Survival study of leukoplakia malignant transformation in a region of northern Spain. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 23, n. 4, e413–e420, Jul., 2018.

PINTO A.C., *et al.* Malignant transformation rate of oral leukoplakia-systematic review. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 45, n. 3, 155-66, Mar., 2020.

PONTES, F. S. C., *et al.* Squamous Cell Carcinoma of the Tongue and Floor of the Mouth: Analysis of Survival Rate and Independent Prognostic Factors in the Amazon Region. **J Craniofac Surg.**, v. 22, n. 3, 925-30, May, 2011.

ROCK, L.D., *et al.* Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. **Oral Oncol.**, v. 78, 119-125, Mar., 2018.

SCHEPMAN, K.P., *et al.* Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. **Oral Oncol.**, v. 34, n. 4, 270–5, Aug., 1998.

SHEARSTON, K., *et al.* Malignant transformation rate of oral leukoplakia in na Australian population. Journal an Australian population. **Journal of Oral Pathol Med.**, v. 48, n. 7, 530-537, Aug., 2019.

SILVERMAN, Jr S.; GORSKY, M.; LOZADA, F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. **Cancer.**, v. 53, n. 3, 563–568, February, 1984.

Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 125, n. 6, 612-627, Jun., 2018.

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.**, v. 125, n. 6, 577-581, Jun., 2018.

WARNAKULASURIYA, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. **Oral Oncology.**, January 2020

WARNAKULASURIYA, S.; ARIYAWARDANA, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. **J Oral Pathol Med.**, v. 45, n. 3, 155–66, Mar., 2016.

WETZEL, S.L.; WOLLENBERG, J. Oral Potentially Malignant Disorders. **Dent Clin North Am.**, v. 64, n. 1, 25-37, Jan., 2020.

WU, W.; WANG, Z.; ZHOU, Z. Risk Factors Associated With Malignant Transformation in Patients with Oral Leukoplakia in a Chinese Population: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 77, n. 12, 2483-2493, Dec., 2019.

YANG, Eric, *et al.* Noninvasive diagnostic adjuncts for the evaluation of potentially premalignant oral epithelial lesions: current limitations and future directions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 125, n. 6, 670–681, June, 2018.

ZHANG Lewei, *et al.* Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites: potential impact on staging and clinical management. **Cancer.**, v. 91, n. 11, 2148-55, Jun, 2001.