

Rita Filipa Tavares Andrade

Abordagem clínica da leucoplasia verrucosa proliferativa

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2017



Rita Filipa Tavares Andrade

Abordagem clínica da leucoplasia verrucosa proliferativa

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2017

Rita Filipa Tavares Andrade

Abordagem clinica da leucoplasia verrucosa proliferativa

Assinatura do Autor:

---

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa, como parte dos requisitos para a  
obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Dentária.

Orientador:

*Doutor Pedro Ferreira Trancoso*

## **Resumo**

O cancro oral é um dos 10 cancros mais comuns no mundo, apresentando taxas de mortalidade elevadas. É na maioria das vezes diagnosticado tardiamente. Contudo sabe-se que existe um grupo de lesões, designadas, de potencialmente malignas, que têm capacidade de evoluir e progredir até cancro oral.

Entre este encontra-se a leucoplasia oral, caracterizada como uma mancha ou placa branca que não pode ser identificada clínica ou patologicamente como nenhuma outra lesão branca e sem etiologia conhecida para além do tabaco (OMS, 1978).

Existem vários tipos de leucoplasias, contudo há uma rara, sem etiologia conhecida e com carácter bastante agressivo, designada, leucoplasia verrucosa proliferativa. É caracterizada como uma leucoplasia de progressão lenta, com características multifocais, que se apresenta clinicamente com aspeto verrucoso e com prolongamentos exofíticos e proliferativos.

Apresenta elevadas taxas de transformação maligna e de recidiva após tratamento, não havendo ainda um tratamento totalmente eficaz.

Devido a sua elevada taxa de transformação maligna e a evolução para carcinoma verrucoso e carcinoma de células escamosas, é importante que seja feito um diagnóstico precoce, para que se tente travar a sua evolução, o que melhora o prognóstico e a morbilidade associada à lesão. Diminuindo, assim, também, a incidência de cancro oral, ou pelo menos a incidência de cancro oral extensivo.

**Palavras chave:** cancro oral; leucoplasia oral; leucoplasia verrucosa proliferativa; carcinoma verrucoso; carcinoma de células escamosas; tratamento; diagnóstico; transformação maligna

## **Abstract**

Oral Cancer is one of the 10 most common cancers in the world, with high mortality rates. Is most often diagnosed late. However, it is known that there is a group of potentially malignant lesions that have the ability to evolve into oral cancer.

Spot or white plaque that can not be identified clinically or pathologically as no other white lesion and no known etiology other than tobacco (WHO, 1978).

There are several types of leukoplakias, however there is a leukoplakia without known etiology, rare and with a very aggressive character, called proliferative verrucous leukoplakia.

Is characterized as a slow progression leukoplakia, with multifocal features, that presents clinically verrucous appearance and with exophytic and proliferative projections.

Presents with high rates of malignant transformation and relapse after treatment, with no totally effective treatment.

Because of its high rate of malignant transformation and evolution in to verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma, it is important that exists early diagnosis to try to halt its evolution and reducing the incidence of oral cancer or extensive oral cancer.

**Key-words:** oral cancer; oral leukoplakia; verrucous proliferative leukoplakia; verrucous carcinoma; squamous cell carcinoma; treatment; diagnosis; malignant transformation

## **Agradecimentos**

Embora esta dissertação tenha sido um trabalho elaborado de forma individual, há pessoas que ao longo deste processo contribuíram, de forma a torna-lo mais fácil, as quais agradeço.

### **Aos meus pais,**

Que são sem dúvida a base daquilo que sou. Sem eles não estaria aqui e este trabalho é também um bocadinho vosso! Todo o vosso esforço, ao longo destes anos, compensou e se hoje cheguei até aqui a vocês o devo. Agradecer é pouco por todo o suporte que me foi dado. São sem dúvida o bem mais precioso que tenho. Gosto muito de vocês!

### **Ao meu irmão,**

Que esteve sempre lá quando foi preciso e apesar de sermos tão diferentes, és um amigo de sempre e para sempre. Obrigada.

### **À avó Glória,**

Um obrigada do tamanho do mundo, por toda a sabedoria de vida, por todo o carinho e orgulho.

### **À tia Patrícia,**

Uma irmã mais velha, que é tia de sangue e irmã de coração. Obrigada por teres sempre uma palavra de carinho e compreensão.

### **À amiga Joana,**

Companheira de tantas horas, amiga no verdadeiro sentido da palavra. Obrigada por estares sempre lá e não faltares com palavras de incentivo e com a tua alegria.

**À binómia,**

Pelo companheirismo de 5 anos, pelos conhecimentos trocados, pela experiência clínica e por nunca largar a minha mão, nesta longa caminhada, cheia de obstáculos que ultrapassamos juntas. Obrigada.

**Aos professores, funcionários da UFP,**

Um obrigada por toda a paciência, ensinamentos e humanidade.

**Ao meu orientador, Doutor Pedro Ferreira Trancoso,**

Pelos seus valores, sapiência, paciência e auxílio. Obrigada por todos os conhecimentos transmitidos ao longo dos últimos anos.



# Índice

I. Introdução .....	1
II. Material e Métodos .....	2
III. Desenvolvimento e Discussão.....	2
1. Leucoplasia oral .....	2
2. Leucoplasia verrucosa proliferativa.....	3
a. Epidemiologia .....	4
b. Etiologia .....	4
1) Tabaco .....	4
2) Vírus Papiloma Humano .....	5
3) <i>Candida Albicans</i> .....	5
4) Oncogenes .....	6
5) Vírus Epstein Barr .....	6
6) Álcool .....	6
c. Manifestações clínicas .....	7
d. Histopatologia .....	7
e. Transformação maligna .....	8
f. Diagnóstico clínico e histológico .....	9
g. Tratamento e recidiva .....	10
1) Cirurgia .....	11
2) Radioterapia, Quimioterapia .....	12
3) Retinóides .....	12
4) Laser .....	12
5) Terapia Fotodinâmica .....	13
h. Prognóstico .....	14
i. Prevenção .....	14
IV. Conclusão .....	14
V. Bibliografia .....	16

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Critérios Major e Minor de diagnóstico propostos por Cerero-Lapiedra et al (2010) .....	10
--	----

## **Índice de Abreviaturas**

CO- Cancro Oral

LO- Leucoplasia Oral

PVL – Proliferative Verrucous Leukoplakia

OMS- Organização Mundial de Saúde

OMD- Ordem dos Médicos Dentistas

HIV- Human Immunodeficiency Virus

HPV- Human Papiloma Virus

CCE- Carcinoma de Células Escamosas

CV- Carcinoma Verrucoso

PVLG- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa da Gengiva

ALA- Ácido Aminolevulínico

## I. Introdução

Segundo Scully et al (2008) e Warnakulasuriya (2009) o CO é um dos 10 cancros mais comuns no mundo. Já a OMD, refere que o cancro da cabeça e pescoço é o sexto mais comum no mundo e corresponde a cerca de 2.8% de todos os cancros. Tem uma incidência global de 3% nos homens e 2% nas mulheres (Kujan et al., 2005).

Este tipo de cancro apresenta taxas de mortalidade elevadas, estima-se que 6 em cada 10 doentes com CO morram nos 5 anos após a data do seu diagnóstico, o que poderá estar relacionado com o seu diagnóstico tardio.

Aproximadamente 70% dos casos, quando são diagnosticados, já se encontram em estádios de doença avançados, T3 e T4, levando a taxas de sobrevivência mais baixas, 20 a 50%, dependendo da localização primária do tumor (Kujan et al., 2005).

Em Portugal, o CO é considerado a 5ª maior causa de morte por doença e responsável por 4% das mortes nos homens (Pinheiro et al., 2003).

São relatados fatores de risco e fatores protetores do CO. Os primeiros, estão associados a um aumento do risco de surgimento de CO pela exposição aos mesmos, como excessivo consumo de tabaco e álcool, altas taxas de exposição solar, exposição a HPV, *Candida Albicans*, assim como ser um doente imunocomprometido. Os segundos, aquando da sua exposição diminuem o risco de CO, como o consumo de frutas e legumes em abundância, adoção de práticas sexuais seguras e não consumo de tabaco e álcool (Jaber, 2010) (Arduino et al., 2013).

Existe um grupo de lesões, inicialmente, designadas pela OMS como “lesões pré-malignas” e mais recentemente “lesões potencialmente malignas”, que pela sua histologia e características clinicas têm capacidade de malignizar, evoluindo para CO (Munde, Karle, 2016).

A LO faz parte desse grupo de lesões, assim como a PVL, um tipo de LO muito mais agressivo e com taxas de transformação maligna mais elevadas.

A maioria dos CO ocorrem numa região do corpo humano de fácil acesso a um exame físico, tanto por parte dos pacientes, como dos médicos dentistas e médicos. Sendo que a chave para o diminuir é sem dúvida, o diagnóstico precoce (Kujan et al., 2005)

Com esta monografia pretendo compreender melhor toda a abordagem clinica em volta da PVL, de forma a que se possa ter uma noção da evolução que tem surgido nesta área.

## **II. Material e Métodos**

Esta monografia foi escrita tendo como base artigos pesquisados de forma sistemática na base de dados PubmedMedline, com restrição apenas a artigos referentes a humanos e a limite linguístico, tendo sido escolhidos artigos em português, espanhol e inglês.

Como motor de busca foi utilizado o PubmedMedline Scielo.

Os termos usados durante a pesquisa foram: “Oral Leukoplakia”; “Proliferative Verrucous Leukoplakia”; “Proliferative Verrucous Leukoplakia Diagnosis”; “Proliferative Verrucous Leukoplakia Treatment”; “Proliferative Verrucous Leukoplakia Clinical Signs”; “Proliferative Verrucous Leukoplakia Histological Presentation”.

Foram ainda usados artigos que foram sendo referenciados nos artigos analisados na PubmedMedlie.

No decorrer desta pesquisa, foram encontrados 90 artigos, dos quais foram utilizados 62.

## **III. Desenvolvimento e Discussão**

### **1. Leucoplasia Oral**

Segundo Warnakulasuriya et al. (2007) e Wall (2009), define-se como uma placa branca com risco questionável de malignização, excluindo outras doenças ou patologias que não aumentem o risco de CO. Sendo a biópsia fundamental para se obter um diagnóstico histopatológico definitivo e confirmar a presença de displasia associada à lesão. É a lesão potencialmente maligna mais comum da cavidade oral.

Esta deve ser excisada independentemente da presença ou não de displasia (Wall, 2008). Histologicamente a leucoplasia pode exibir-se como hiperplasia epitelial escamosa, e hiperqueratose e/ou paraqueratose. A maioria são de tamanho limitado e não evoluem para carcinoma. No entanto, uma minoria apresenta múltiplas localizações, aumentam de tamanho, manifestam aparência vermelha (eritroleucoplasia) e podem progredir para o CO. (Gillenwater et al., 2013).

As zonas mais afetadas por esta lesão são a mucosa jugal, a língua e o pavimento da boca (López-López et al., 2014).

Excluindo a Leucoplasia associada aos fumadores, tem etiologia desconhecida, revelando-se mais frequente em homens acima de 40 anos. A prevalência aumenta com a idade (Neville et al., 1995). Existem autores que referem, poder haver associação também com o consumo de álcool e contaminação com *Candida Albicans* e vírus como o HPV.

Tradicionalmente existem 2 tipos de leucoplasia, caracterizadas pelo aspeto clínico, a homogénea e a não homogénea. Esta classificação é importante, quando se assume que há uma relação entre o tipo de LO e a sua taxa de transformação maligna, sendo que a não homogénea assume um risco maior em alguns estudos (Wall, 2015). No entanto, de acordo com Van der Wall, 2008, o tamanho é o fator que conta, sendo que LO maiores que 4 cm tem maior risco de malignizar.

A homogénea caracteriza-se por ser uma mancha branca e uniforme, de consistência firme, pouco espessa, com uma superfície lisa ou rugosa que pode apresentar sulcos pouco profundos. A não homogénea é também branca, contudo pode ter zonas avermelhadas e/ou com superfície irregular, nodular ou exofítica. (López-López et al., 2014).

A sua prevalência a nível mundial varia entre 2 a 5% (Wall, 2010) (Gillerwater et al., 2013) (Hansen et al., 1985). Apresenta uma taxa de transformação maligna que varia entre 0,13 e 17,5% (Silverman e Gorsky, 1984), com uma taxa anual de transformação maligna de aproximadamente 1% para todos os tipos de LO (Wall e Reichart, 2008).

## **2. Leucoplasia Verrucosa Proliferativa**

PVL, uma rara forma de LO, foi descrita pela primeira vez em 1985, por Hansen et al, como uma lesão com origem desconhecida, de longo tempo de progressão (às vezes mais de 20 anos), que se inicia como uma placa branca hiperqueratótica, que eventualmente se torna multifocal, com prolongamentos confluentes, exofíticos e proliferativos. Até então, o termo usado para a designar era papilomatose florida oral (Munde e Karle, 2016).

A PVL mais comum apresenta-se clinicamente difusa, homogénea, como uma placa branca intraoral, que se torna, gradualmente, eritematosa e exofítica, com o passar do tempo (Abadie et al., 2015).

Mais recentemente, o termo leucoplasia multifocal proliferativa foi sugerido para enfatizar a natureza proliferativa e multifocal e para indicar que inicialmente, esta, não se

apresenta verrucosa. Quando adquire esta característica, a nível histológico, trata-se, na maioria dos casos, de um CV (Aguirre, 2011) (Batsakis et al., 1999)

### **a. Epidemiologia**

PVL, é mais comum em mulheres idosas, que já tenham tido lesões de LO durante muitos anos (Hansen et al., 1985).

A idade média no momento do diagnóstico, é 60 anos. Silverman and Gorsky (1997), estudaram 54 pacientes, cuja idade média no diagnóstico era 62 anos, com uma razão de mulheres para homens de 4:1. Outros autores registaram dados semelhantes. Bagan et al. (2003), apresentou 30 casos, com uma idade média de  $70,9 \pm 12,73$  anos, em que 80% eram mulheres.

Campisi et al. (2004) e Hansen et al. (1985) afirmam que é mais predominante nas mulheres com idade média de 66,8 anos com uma razão de mulheres para homens de 2,72:1.

Todos os lugares da cavidade oral podem ser afetados, contudo alguns autores referem que, as zonas mais afetadas, por ordem decrescente de frequência são rebordo alveolar, língua, mucosa oral, gengiva, pavimento da boca, sulco gengival, mucosa labial e palato duro e mole (Sciubba e Helman, 2013).

### **b. Etiologia**

Vários autores revelam não haver fatores de risco associados a PVL. A etiologia é, ainda atualmente desconhecida. Contudo, ao longo dos anos, tem sido estudada a associação de vários fatores que estão relacionados com a presença de outras lesões na cavidade oral, de forma a se poder chegar a alguma conclusão quanto a sua etiologia.

#### **1) Tabaco**

Não existe consenso quanto a influência do consumo de tabaco na presença de PVL.

Dos 30 pacientes com PVL analisados por Hansen et al. (1985), 62% consumiam alguma forma de tabaco, enquanto o resto do grupo tinha história de consumo de tabaco.

Silverman e Gorsky (1997) identificaram que 31% dos 54 pacientes com PVL, usavam produtos derivados do tabaco, contudo a percentagem de transformação maligna era semelhante em fumadores e não fumadores, o que demonstra não haver influência na

malignização da lesão, informação partilhada por Gandolfo et al. (2009), Fetting et al. (2000), Cabay et al (2007). Contrariamente, existem vários outros que negam a existência de ligação. Em 2003 Bagan et al, descobriram que apenas 23,3% dos pacientes com PVL eram fumadores de cigarros.

O tabaco parece não ter influencia significativa no surgimento de PVL, já que a lesão ocorre tanto em fumadores como em não fumadores (Cerero-Lapiedra et al., 2010) (Bagan et al., 2011), sendo que as principais afetadas são mulheres idosas, sem história de consumo de tabaco.

## **2) Vírus Papiloma Humano**

Palefsky et al. (1995) detetaram que 89% das 9 lesões de PVL que analisaram eram HPV+, principalmente para HPV16 e que poderia ter um papel importante na patogénese de PVL, associado à displasia oral e possibilidade de CO. De forma similar, Femiano et al. (2001) confirmaram que 50 pacientes com PVL eram HPV+, através do teste de reacção em cadeia da polimerase.

Gopalakrishnan et al. (1997), também identificou uma ligação entre HPV e PVL através do estudo de 10 amostras de mucosa com PVL, 10 amostras de mucosa com CCE e 10 amostras de mucosa normal (controlos), descobriu HPV16 e 18 em 2 dos 8 casos p53+ no grupo de PVL e HPV16 em 2 dos 7 P53+ no CCE e nenhum no grupo de controlo.

No entanto Fetting et al. (2000), Bagan et al. (2007) e Campisi et al. (2004) não conseguiram estabelecer nenhuma associação entre a presença de HPV e PVL.

Há, contudo, a necessidade de mais estudos que permitam retirar mais conclusões sobre esta possível relação causal.

## **3) *Candida Albicans***

Hansen et al. (1985) observaram que 12 dos 30 pacientes com PVL estudados, continham infecção com *Candida Albicans*.

De forma similar, Silverman e Gorsky (1997) registaram em 19, dos 38 casos analisados, a presença de *Candida Albicans*, mas categorizaram-na como infeção secundária.

A espécie *Candida* foi identificada na maioria dos casos investigados por Marx et al (2012), contudo permanece incerto se esta identificação é uma coincidência, pois, a



morfologia de superfície ondulada e verrucosa de PVL pode favorecer o aprisionamento/acúmulo de *Candida*, o que enfraquece a associação.

#### **4) Oncogenes**

Alterações/mutações nos genes que regulam o ciclo celular como, p16ink4a e p14arf, com deleção de homozigoto, perda de heterozigozidade, foram apontadas como potenciais causas de PVL, tendo sido encontradas em 20 casos de PVL (Kresty et al., 2008).

A histopatologia e plóidia do DNA tem sido sugeridas, como úteis para prever a transformação maligna em lesões de PVL. Khan et al. (1994) analisou 4 casos de PVL através da citometria de fluxo e encontrou DNA aneuploide em todos os casos. Klarint et al. (2007) analisou 6 amostras de PVL embebidas em parafina e detetou 4 casos com plóidia anormal antes da transformação maligna. Gouvêa et al. (2013) analisou DNA de 20 pacientes e 19 (95%) dos casos apresentavam aneuploidia com DNA anormal.

Inúmeros estudos estão a ser realizados para determinar se os níveis de expressão de alguns marcadores moleculares, envolvidos em diferentes processos celulares podem ser indicadores valiosos do comportamento clinico de PVL.

Gopalakrishnan et al. (1997) estudou a expressão do gene p53 em 10 amostras e encontrou mínima marcação na mucosa oral, mas positividade em 8 casos de PVL e ainda 7 de CCE. Fetting et al. (2000) registou dados idênticos.

Gouvêa et al. (2013) registou imunoreatividade do gene P53 em 14 de 18 casos de PVL. No mesmo estudo a expressão de ki-67 foi semelhante.

Excesso de expressão de telómerase foi também identificada em casos de PVL (Gandolfo et al., 2009) (Marx et al., 2012) (Kresty et al., 2008) (Gouvêa et al., 2010).

#### **5) Vírus Epstein Barr**

Há evidências que a infecção com EBV poderá ter ligação com alguns casos de PVL.

Bagan et al. (2008), encontraram uma maior prevalência de EBV no grupo de pacientes com PVL do que no grupo de controlo. Este vírus foi examinado através de PCR em 10 casos com PVL, 5 com CCE e 5 amostras de mucosa saudável. EBV foi detetado em 60% dos casos de PVL e 40% dos casos de CCE mas em nenhum dos casos controlo

## **6) Álcool**

A associação entre álcool e PVL ainda não foi amplamente abordada. Aproximadamente 17% dos pacientes com PVL, avaliados por Campisi et al. (2004) consumiam álcool.

Alguns estudos fazem referência ao consumo de álcool, que varia de prevalência entre 17 e 26% com uma taxa agregada de 21% (Campisi et al., 2004) (Gandolfo et al., 2009) (Gouvêa et al., 2010). Contudo é uma taxa muito baixa não havendo nenhuma associação comprovada atualmente.

### **c. Manifestações clínicas**

PVL começa a desenvolver-se como uma LO homogênea normal, que progride lentamente em tamanho, envolvendo outras áreas quer em continuidade, quer separadas anatomicamente, assumindo por fim uma distribuição multifocal (Sciubba e Joseph, 2013). Bagan et al. (2010) acrescentam ainda, que tende a tornar-se difusa, desenvolvendo características exofíticas, com aspecto verrucoso e/ou áreas eritroplásicas que eventualmente evoluirão para CO. Ghazali et al. (2003) dizem que a lesão é persistente e que na sua fase inicial é praticamente impossível distingui-la de uma simples LO.

Cerero-Lapiedra et al. (2010), observou que depois de um longo período de evolução, por norma 6 anos, ocorre o surgimento de CO, sendo que áreas eritematosas, verrucosas ou que apresentem uma superfície papilomatosa são mais propícias à malignização.

Segundo Reichart e Philipsen (2003), a mucosa oral, gengiva e rebordo alveolar são as zonas mais afetadas. Outros autores encontraram lesões, mais frequentemente, na gengiva e língua (Silverman e Gorsky, 1997) (Bagan et al., 2003).

Segundo Navarro et al (2004), as lesões ocorrem quase sempre de forma bilateral, afetando mais o rebordo alveolar e mucosa oral.

Recentemente um subtipo de PVL, PVLG foi observada, envolvendo exclusivamente a gengiva livre e aderida. É caracterizada por uma placa branca, unifocal, recorrente e progressiva. A sua evolução é também imprevisível e poderá culminar em CCE ou CV (Fetting et al., 2000)

#### **d. Histopatologia**

Achados histopatológicos podem apresentar acantose e hiperqueratose com uma interface de infiltrado linfocitário dentro da lâmina própria superficial. Se as lesões continuarem a crescer horizontal e verticalmente, há hipóteses histopatológicas que a rugosidade da superfície aumente, criando um aspeto verrucoso e hiperplásico com ou sem displasia

(Morton et al., 2007). Ao longo do tempo e sem tratamento, há uma progressão inevitável para CV ou CCE (Zakrzewska et al., 1996) (Gouvêa et al., 2013) (Cabay et al., 2007).

Hansen et al. (1985), definiu PVL como áreas que vão de simples hiperplasia até CCE, descrevendo a sua evolução histológica com base em 10 estádios de progressão clínica, o que dividiu PVL em 5 grupos, com estádios intermédios: grau 0- mucosa normal; grau 2- clinicamente LO homogénea; grau 4- Hiperplasia verrucosa; grau 6- CV; grau 8- CEE papilares; grau 10- CEE pouco diferenciado.

Batsakis et al. (1999), devido a achar que a classificação de Hansen seria muito complexa, propôs uma nova classificação apenas com 4 estádios. Assim Murrah e Batsakis (1994) e Batsakis et al. (1999), propuseram uma nova classificação, com apenas 4 estádios: 1- Hiperqueratose sem displasia epitelial; 2- Hiperplasia Verrucosa; 3- CV; 4- Carcinoma de células convencional.

Há ainda, que referir que os achados microscópicos associados a PVL são dependentes do estádio de progressão da lesão. Embora a histopatologia seja útil para alcançar o diagnóstico, este depende da área específica onde a lesão é biopsada. Assim sendo, PVL pode ter múltiplas apresentações histológicas (Hansen et al., 1985) (Bagan et al., 2010).

As características histopatológicas são progressivas, o que poderá indicar que o diagnóstico muda ao longo do tempo.

#### **e. Transformação Maligna**

PVL é conhecida, não apenas, como tendo uma alta taxa de recorrência, mas também por ter uma taxa de transformação maligna de 74% (Cabay et al., 2007).

É classificada como patologicamente agressiva, devido ao seu envolvimento multifocal, altas taxas de transformação maligna (60-100%), recidivas frequentes (87-100%) e altas taxas de mortalidade (30-50%) (Bagan et al., 2003) (Kresty et al., 2008).

Hansen et al. (1985), reportaram que 13 dos 30 casos por si observados, morreram da doença, 14 estavam vivos com leões de PVL e 3 estavam vivos sem sinais da lesão.

Zakrzewska et al. (1996), estudaram 10 casos de PVL e obtiveram os seguintes resultados: na 1º biopsia nenhuma das lesões era mais grave que hiperplasia verrucosa, mas, eventualmente, todos os casos desenvolveram CCE.

Bagan et al. (2003), estudaram 30 pacientes com PVL para avaliar aspetos e características clínicas, focando-se nas suas recorrências, no aparecimento de novas lesões e na frequência de desenvolvimento de CO. Ocorreram recidivas após tratamento em 86,7% dos casos, novas lesões em 83,3% e desenvolvimento de CO em 63,3%.

Batsakis (1999) registou ocorrência de CCE em quase 100% dos casos, por si analisados.

As lesões de PVL são representativas do conceito de cancerização em campo. Este conceito diz que em toda a superfície epitelial da lesão há um risco aumentado de desenvolvimento de lesões malignas, devido às múltiplas anomalias genéticas presentes nos tecidos. Pensa-se que a mucosa normal sofre uma transformação tanto clinica como histológica (Bagan et al., 2011) (Marx et al., 2012).

É estimado que o tempo médio para a transformação maligna de PVL varie desde 4,7 ate 11,6 anos (Bagan et al., 2010) (Silverman e Gorsky, 1997), com um período médio de 6 anos (Cerero-Lapiedra et al., 2010).

Devido a esta taxa de transformação maligna tão elevada, os pacientes devem ser submetidos à avaliações periódicas, pelo menos 1 vez a cada 6 meses após remoção cirúrgica da lesão (Bagan et al., 2004).

#### **f. Diagnóstico Clínico e Histológico**

Devido à escassez de diagnósticos precoces, seja de forma clinica ou patológica, PVL é na maioria, reconhecida tardiamente no percurso da lesão (Silverman e Gorsky, 1984). Em termos práticos, um diagnóstico definitivo de PVL é feito retrospectivamente e auxiliado por um elevado grau de suspeita e uma estreita comunicação entre clínicos e patologistas, numa observação que deve ser temporal, clinica e patológica (Navarro et al., 2004) (Batsakis et al., 1999). Sendo a biopsia obrigatória (Warnakulasuriya et al., 2007).

Devido às altas taxas de transformação maligna o diagnóstico deve ser feito o mais cedo possível.

Usualmente o diagnóstico de PVL era feito de acordo com a 1ª descrição feita por Hansen et al. em 1985, contudo havia um inconveniente, o fato deste ser feito quando as lesões já tinham evoluído e se encontravam numa fase avançada. Isto levava necessariamente a um pior prognóstico. Com a necessidade de se fazer diagnósticos, cada vez mais precoces, foram surgindo vários critérios, na tentativa de que se conseguisse chegar a um diagnóstico de forma mais rápida e simples. Foi o caso de Ghazali et al. (2008) e Gandolfo et al. (2009).

Contudo em 2010, Cerero-Lapiedra et al, por considerar que os critérios, anteriormente desenvolvidos, seriam insuficientes, propôs novos. Desta vez, não só baseados na definição de Hansen et al., mas também em várias evidências publicadas, anteriormente, sobre casos de PVL. Os critérios ter-se-ão dividido em dois grandes grupos, os critérios Major e Minor que serão expostos na tabela abaixo.

Critérios Major	Critérios Minor
A- Lesão leucoplásica com mais de 2 localizações orais, frequentemente encontrada na gengiva, rebordo alveolar e palato	a- Uma LO que ocupe pelos menos 3 cm quanto juntas todas as áreas afetadas
B- Existência de uma área verrucosa	b- Paciente do sexo feminino
C- Lesões que se tenham espalhado durante o desenvolvimento da patologia	c- Paciente (homem ou mulher) não fumador
D- Áreas já tratadas onde houve recidiva	d- Evolução da doença maior que 5 anos
E- Histopatologicamente, podem ir de simples hiperqueratose epitelial até hiperplasia verrucosa, CV ou CCE seja in situ ou infiltrada	

Tabela 1: Critérios Major e Minor de diagnóstico propostos por Cerero-Lapiedra et al (2010)

Para se ver confirmado o diagnóstico de PVL, o paciente deveria ter uma das seguintes combinações: apresentar 3 critérios Major (incluindo o E) ou 2 critérios Major (incluindo o E) mais 2 critérios Minor.

Contudo, Bagan et al. (2011) acreditam que estes critérios são úteis apenas para os clínicos experientes nesta lesão, mas podem ser muito confusos para os menos experientes. Concordando com esta opinião, Carrard et al. (2013), sugeriu a simplificação dos critérios de diagnóstico anteriores, omitindo a distinção entre Major e Minor. Criou apenas 4 critérios: 1- Leucoplasia com presença de áreas verrucosas, envolvendo mais de 2 áreas da cavidade oral; 2- tamanho mínimo de 3 cm; 3- período de evolução da lesão mínimo de 5 anos, caracterizado por zonas de amplificação da lesão e ocorrência de uma

ou mais recidivas, em zonas já tratadas; 4- realização de pelo menos 1 biopsia (para eliminar a hipótese de presença de CV ou CCE).

### **g. Tratamento e recidiva**

O objetivo primário do tratamento de PVL passa pela prevenção da transformação maligna (Poveda-Roda et al., 2010).

PVL, segundo Fetting et al. (2000), é resistente a todos os tratamentos atuais e recidiva frequentemente, não havendo ainda um tratamento totalmente eficaz. Alguns autores consideram que os pacientes devem sofrer tratamentos agressivos (Silverman e Gorsky, 1997). Contudo existem outros, que preferem uma abordagem diferente como é o caso de Gillenwater et al. (2013), que refere que a abordagem mais eficaz é mudar o objetivo terapêutico da cura para o controlo, mantendo a vigilância estreita na deteção de doenças invasivas, quando possível.

Vários tratamentos podem ser necessários ao longo da progressão da patologia. Deve-se realizar um estudo anatomopatológico, verificando a presença ou ausência de displasia para se definir o melhor tratamento a seguir.

Existem terapias de várias modalidades, contudo e devido à natureza da PVL, várias apresentam resultados desapontantes. Analisando a literatura, surgem a cirurgia e o laser de CO2 como mais utilizados (Capella et al., 2016). Sendo que a excisão cirúrgica total da lesão, com margens livres é associada a um follow-up mais longo sem doença (Munde e Karle, 2016).

#### **1) Cirurgia**

Cirurgia tem sido o tratamento preferido para PVL e CV, contudo apresenta elevadas taxas de recidiva. Bagan et al. (2011) recomendam que os tratamentos cirúrgicos apenas sejam aplicados em lesões displásicas ou carcinomas, após verificar em 2003 que 86,7% dos tratamentos cirúrgicos recidivaram e em 83,3% (dados corroborados por Walvekar et al., 2009) surgiram novas lesões. Recomendando o tratamento das lesões não displásicas com laser de CO2 vaporizado.

Contudo, a cirurgia apesar de altas taxas de recorrência, permite a análise e classificação histológica da lesão e deteção precoce de transformação maligna.

Recentemente surgiu uma nova modalidade de tratamento, aliando a cirurgia ao uso de metisoprinol. Femiano et al. (2001), registou bons resultados nesta combinação. No seu estudo, analisaram e grupos de 25 pessoas com HPV e PVL. O grupo A, foi tratado com excisão cirúrgica e o grupo B com cirurgia e metisoprinol. Após 18 meses de follow-up, ocorreram 18 recidivas no grupo A e apenas 4 no grupo B. Concluindo-se que a abordagem cirúrgica pode ser intuitiva para eliminar a lesão, mas o comportamento biológico, quer uma abordagem da possível infecção viral subjacente, além do procedimento cirúrgico.

## **2) Radioterapia, Quimioterapia**

Radioterapia ou quimioterapia não se mostram eficazes no tratamento de PVL nem na diminuição das taxas de recidiva, tendo ainda como aspeto negativo a gravidade dos seus efeitos colaterais, como mucosite, infeções. Segundo Gillenwater et al. (2013) a radioterapia não para nem atrasa a progressão de lesões potencialmente malignas, devendo ficar reservada a carcinomas invasivos.

Hansen et al. (1985) após usar radioterapia em 16 pacientes e quimioterapia em 6, obteve que apenas 1 paciente se manteve livre de PVL num follow-up de 6 anos. Dados suportados também por Silverman e Gorsky (1997) e Zakrzewska et al. (1996).

## **3) Retinóides**

Hong et al. (1986) aplicou ácido 13-cis-retinóico em 24 pacientes com LO numa dose de 1-2 mg/kg/dia durante 3 meses. Registando uma redução da lesão em 16 pacientes, apesar de haver recidiva passado 2 a 3 meses.

Um estudo realizado por Poveda-Roda et al. (2010), em 2 grupos de pacientes com PVL tratados ou com retinóides tópicos ou sistémicos registou que dos 11 pacientes tratados com retinóides sistémicos, 6 melhoraram, contudo, 5 pioraram e dos 5 pacientes tratados com retinóides tópicos, 1 melhorou e 2 pioraram, o que leva a uma conclusão sem grande significado. Além disso, mais estudos são necessários para verificar a segurança deste tratamento, devido em grande parte aos efeitos adversos que provoca, como: queilite, prurido, alopecia, rinite, descamação. Silverman et al. (1963) obtiveram uma resolução completa das lesões de PVL com recurso ao uso da vitamina A sistémica em 44% dos pacientes, dados também alcançados por Sankaranarayanan et al. em 1997.

Concluindo alguns estudos relatam a diminuição ou total regressão da lesão, contudo ela recidiva sempre, não sendo considerado um bom tratamento definitivo.

#### **4) Laser**

A exérese com Laser, deve ser indicada nas lesões onde a cirurgia convencional estaria contraindicada, como lesões de grandes dimensões ou de difícil acesso (Capella et al., 2016). Havendo ainda quem se manifeste contra o uso do mesmo em lesões verrucosas, pois impede o exame histológico, não permitindo confirmar a presença de displasia.

Apresenta taxas de recidiva semelhantes à cirurgia, na ordem dos 80% (Schoelch et al., 1999) (Bagan et al., 2003) (Fetting et al., 2000).

O laser possui vantagens em relação à cirurgia: menos sangramento, campo operatório com melhor visibilidade, menor morbidade (Hendrick e Meyers, 1995), sendo considerado um método conservativo que elimina a necessidade de excerto e conserva a função (Guerry et al., 1986) (Chu et al., 1988). Contudo deve ser usado de forma muito cuidadosa e só após uma minuciosa avaliação clinica e anatomopatológica.

#### **5) Terapia Fotodinâmica**

É baseada na ativação de um fotossensibilizador, de vários comprimentos de onda, em lesões malignas ou potencialmente malignas. Este é administrado sistemicamente, gerando efeitos citotóxicos quando as células são expostas à luz. Uma das suas limitações significativas é a profundidade marginal de penetração na mucosa ou na pele (James e Helman, 2013).

A hematoporfirina foi usada inicialmente, observando-se que criava fluorescência nas lesões neoplásicas, o que auxiliou na detecção de tumores. Além de segmentar as células tumorais tinha, ainda, efeito na microvasculatura do tumor e no sistema inflamatório e imunológico, resultando em apoptose e controlo tumoral (Dougherty e Henderson, 1992) (Doherty et al., 1998). Apesar de ser um terapia efetiva até 75% dos casos de CO (Lou et al., 2003), apresentava efeitos colaterais como reações cutâneas, edema local, náuseas, e toxicidade hepática, o que levou a investigação de novos fotossensibilizadores, surgindo o ALA. Este mostrou-se eficaz de forma semelhante à hematoporfirina, não apresentando tantos efeitos adversos (Chen et al., 2003).



Existe evidência científica, que permita o tratamento de PVL usando terapia fotodinâmica, mostrando-se eficaz associada também ao tratamento laser, contudo necessita de mais estudos que apresentam mais tempo de follow-up e que clarifiquem qual a dosagem e regimes terapêuticos a serem utilizados.

#### **h. Prognóstico**

PVL é uma lesão extremamente agressiva com prognóstico mau, principalmente nas lesões multifocais, que apresenta uma alta tendência de recidiva e desenvolvimento de CCE (Hansen et al., 1985). Apresentando progressão maligna em 70 a 74% dos casos (Cabay et al., 2007) (Kersty et al., 2008).

Silverman e Gorsky (1997) revelaram que numa média de 7,7 anos, 70,3% dos casos de PVL evoluem malignamente.

É então fundamental um acompanhamento minucioso do paciente a nível clinico e histopatológico, assim como mais desenvolvimentos a nível de diagnóstico precoce e identificação efetiva de PVL.

#### **i. Prevenção**

Um esforço significativo de pesquisa é dedicado às estratégias de quimioprevenção para lesões displásicas orais. Especificamente, retinoides, vitamina A, antioxidantes e inibidores da cicloxigenase (cox-2) tem sido investigados, embora ainda sem resultados claros (Leuning, A. et al., 2000). O  $\beta$ -caroteno também mostrou produzir melhoria clinica em pacientes com LO (Sankaranarayanan, R. et al., 1997) (Nagao, T. et al., 2000).

Em última análise, o diagnóstico precoce, intervenção e o follow-up são essenciais para limitar a progressão da lesão.

### **IV. Conclusão**

É então, possível concluir que PVL é ainda uma lesão, da qual, pouco se sabe. Permanece com etiologia desconhecida, sendo que a associação com a presença de HPV e mutações genicas parece ser um caminho promissor, mas que necessita de mais investigação. Por norma, apresenta-se associada a mulheres de idade avançada e sem história de hábitos tabágicos.

A nível de diagnóstico, embora existam algumas classificações que o permitam fazer e que foram criadas com esse intuito, nota-se a necessidade de criar uma que seja utilizada universalmente e independentemente do nível de experiência do médico dentista. Este pode ser realizado na presença de lesões brancas multifocais, proliferativas, recorrentes às várias modalidades terapêuticas, com alterações displásicas ou neoplásicas ao longo do seu desenvolvimento.

Sabe-se que é uma lesão com elevadíssima taxa de transformação maligna, sendo, portanto, imperativo, que o diagnóstico se faça o mais cedo possível, em fases onde não é invasiva e onde se pode exercer algum tipo de controlo.

Contudo é de notar, que ainda não existe um tratamento totalmente eficaz, associado a baixas taxas de recidiva. Apesar disso a cirurgia mostra ser um tratamento dos mais eficazes, assim como o uso de laser, em lesões com características especiais e não invasivas, a par também da terapia fotodinâmica, que apesar de recente e de necessitar de mais estudos, já se revela eficaz em alguns casos.

O papel do médico dentista torna-se, então, fundamental na questão da prevenção e do ensinamento do auto-exame da boca. De forma, a permitir uma deteção o mais precoce possível, que conseqüentemente levará a um possível diagnóstico, o que poderá diminuir as taxas de transformação maligna e conseqüente, o surgimento de CO, a longo prazo

## V. Bibliografia

Abadie, WM. et al. (2015). Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A systematic Review of the Literature, *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 153 (4), pp. 504-511.

Aguirre-Urizar, JM. (2011). Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia, *World Journal of Surgical Oncology*, 9, pp122.

Akrish, S. et al (2014). Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared to conventional squamous cell carcinoma. A clinical, histologic and immunohistochemical study of 87 tumors, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119 (3), pp. 318-325.

Arduino, PG. et al (2013). Urban legends series: oral leukoplakia, *Oral Diseases*, 19, pp. 642-659.

Bagan, JV. et al. (2003). Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma, *Journal Oral Pathology Medical*, 32(7), pp. 379-82.

Bagan, j. et al. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update, *Oral Diseases*, 16, pp. 328-332.

Bagan, JV. et al. (2011). Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases, *Journal of Oral Oncology*, 47, pp. 732-735.

Batsakis, JG., Suarez, P., el-Naggar, AK. (1999). Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions, *Oral Oncology*, 35(4), pp. 354-9.

Bishen, KA., Sethi, A. (2009). Proliferative Verrucous Leukoplakia – diagnostic pitfalls and suggestions, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 14 (6), pp. 263-264.

Campisi, G. et al. (2004). Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection, *Oral Oncology*, 40(8), pp. 835-40.

Capella, DL. et al. (2017). Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83 (4), pp. 373-496.

Carrard, VC., Brouns, E.R.E.A., Van Der Wall, I. (2013). Proliferative verrucous leukoplakia: a critical appraisal of the diagnostic criteria, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 18 (3), pp. 411-413.

Cerero-Lapiedra, R. et al. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: A proposal for diagnostic criteria, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 15 (6), pp. 839-845.

Chainani-Wu, N., Purnell, DM., Silverman, S. (2013). A Case Report of Conservative Management of Extensive Proliferative Verrucous Leukoplakia Using a Carbon Dioxide Laser, *Photomedicine and Laser Surgery*, 31 (4), pp. 183-187.

Chen, HM. et al. (2005). Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy, *Lasers in Surgery and Medicine*, 37, pp. 114-122.

Chu, FW., Silverman, S., Dedo, HH. (1988). CO2 laser treatment of oral leukoplakia, *Laryngoscope*, 98, pp. 125-130.

Doherty, TJ. et al. (1998). Photodynamic Therapy, *Journal of National Cancer Institute*, 90 (12), pp. 889-905.

Dougherty, TJ., Henderson, BW. (1992). How does photodynamic therapy work?, *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 55 (1), pp. 145-157.

Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. (2001). Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL): open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 30, pp.318-322.

Fetting, A. et al. (2000). Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 90(6), pp. 723-730.

Gandolfo, S., Castellani, R., Pentenero, M. (2009). Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites, *Journal of Periodontology*, 80(2), pp. 274-281.

Gandolfo, S. et al. (2014). Oral proliferative verrucous leukoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review, *British Journal of Dermatology*, 170, pp. 1039-1047.

García-Chías, B. et al. (2014). Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: Evaluation, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 19(4), pp. 335-339.

Ghazali, N., Bakri, MM., Zain, RB. (2003). Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous or not?, *Journal Oral Pathology & Medicine*, 32(7), pp. 383-392.

Gillenwater, AM. et al. (2013). Proliferative verrucous leukoplakia: recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimics, *Wiley Online Library*. [em linha] Disponível em < <http://onlinelibrary.wiley.com>>. [Consultado em 20/04/2017].

Gopalakrishnan, R. et al. (1997). Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 83(4), pp. 471-477.

Gouvêa, AF. et al (2010). Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, pp. 447-452.

Gouvêa, AF. et al. (2013). High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia, *Histopathology*, 62, pp. 551-562.

Guerry, TL., Silverman, S., Dedo, HH. (1986). Carbon dioxide laser resection of superficial oral carcinoma: indications, technique, and results, *Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology*, 95, pp. 547-555.

Hansen, LS., Olson, JA., Silverman, S. (1985). Proliferative verrucous leukoplakia. Along-term study of thirty patients, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 60(3), pp. 285-298.

Jabe, M.A. (2010). Oral epithelial dysplasia in non-users of tobacco and alcohol: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcome., *Journal of Oral Science*, 52(1), pp. 13-21.

Leuning, A. et al. (2000). Initial experience in the treatment of oral leukoplakia with high-dose vitamin A and follow-up 5 aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence, *European Archives of Otorhinolaryngology*, 257, pp. 327-331.

López-López, J., Omaña-Cepeda, C., Jané-Salas, E. (2015). Precáncer y cáncer bucal revisión. [em linha]. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.014.es> [Consultado em 10/04/2017].

Lou, PJ., Jones, L., Hopper, C. (2003). Clinical outcomes of Photodynamic therapy for head-and-neck cancer, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2 (4), pp. 311-317.

Kahn, MA., Docker, ME., Hermann-Petrin, JM. (1994). Proliferative verrucous leukoplakia, four cases with flow cytometric analysis, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 78, pp. 469-475.

Klanrit, P. et al. (2007). DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia, *Oral Oncology*, 43(3), pp.310-306.

Kujan, O. et al. (2005). Evaluation of Screening Strategies for Improving Oral Cancer Mortality: A Cochrane Systematic review, *Journal of Dental Education*, 69(2), pp. 255-265.

Marx, RE., Stern, D., Huffman, L. (2012). Oral and maxillofacial PATHOLOGY a rationale for diagnosis and treatment, 2<sup>ed</sup>.Pequim, *Quintessence Publishing Co, Inc*, 1, pp. 325-329.

Muller, S. (2011). Oral Manifestations of Dermatologic Disease: A Focus on Lichenoid Lesions, *Head and Neck Pathology*, 5, pp. 36-40.

Munde, A. Karle, R. (2016). Proliferative verrucous leukoplakia: Na update, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), pp. 469-473.

Murrah, VA., Batsakis, JG. (1994). Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia, *Annals Otology Rhinology Laryngology*, 103, pp. 660-663.

Nagao, T. et al. (2000). Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese, *Oral Oncology*, 36, pp. 466-470.

Neville, BW. et al. (1995). Patologia Oral & Maxilofacial. Rio de Janeiro, *Editora Guanabara Koogan*.

Neville Be Day, T. (2002). Oral cancer and pre cancerous lesions. Nova York, *CA Cancer J Clin*, 52, pp. 195-215.

Palefsky, JM. et al. (1995). Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papiloma vírus type 16, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 24 (5), pp. 193-197.

Parashar, P. (2014). Proliferative Verrucous Leukoplakia: An elusive disorder, *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 14, pp. 147-153.

Pinheiro, ALB., Frame, JW. (1992). Laser em odontologia: seu uso atual e perspectivas futuras, *Revista Gaúcha de Odontologia*, 40(5), pp.327-332.

Pinheiro, PS. Et al. (2003). Cancer incidence and mortality in Portugal, *European Journal of Cancer*, 39, pp. 2507-2520.

Poveda-Roda, R. et al. (2010). Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 15 (1), pp. 3-9.

Reichart, PA., Philipsen, HP. (2003). Proliferative verrucous leukoplakia, report of five cases, *Mund Kiefer Gesichtschir*, 7, pp. 164-170.

Sankaranarayanan, R. et al. (1997). Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment, *Oral Oncology*, 33, pp. 231-236.

Schoelch, ML. et al. (1999). Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients, *Laryngoscope*, 109, pp. 949-953.

Sciubba, JJ., Helman, JI. (2013). Current Management Strategies for Verrucous Hyperkeratosis and Verrucous Carcinoma, *Oral Maxillofacial Surgery*, 25, pp. 77-82.

Silverman, S., Gorsky, M. (1997). Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Patology Oral Radiology*, 84, pp. 154-157.

Silverman, S., Gorsky, M. (2010). Oral and Pharyngeal cancer control and early detection, *Journal of Cancer Education*, 25, pp. 279-281.

Waal, Isaïc van der. et al. (2002). Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting, *Oral Oncology*, 38, pp. 521-526.

Waal, Isaïc van der. (2008). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management, *Oral*

*Oncology*, 45, pp. 317–323.

Waal, Isaïc van der. (2014). Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable?, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 19 (4), pp. 386-390.

Waal, Isaïc van der. (2015). Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology, *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 20 (6), pp. 685-692.

Walvekar, RR. et al. (2009). Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinical and pathological study of 101 cases, *Oral Oncology*, 45 (1), pp. 45-51.

Warnakulasuriya, S. et al. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(10), pp.575-80.

Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer, *Oral Oncology*, 45, pp. 309-316.

Zakrzewska, JM. et al. (1996). Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases, *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 82, pp. 396-401.