

# CONSIDERAȚII CLINICE ȘI HISTOPATOLOGICE ÎN LEUCOPLAZIA MUCOASEI CAVITĂȚII ORALE

**Ababii Victoria**, *asistent universitar*  
**Marcu Diana**, *conferențiar universitar*  
**Bodrug Valentina**, *conferențiar universitar*  
**Roman Ion**, *conferențiar universitar*,  
**Sergiu Ciobanu**, *profesor universitar*  
*Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală, USMF "N. Testemițanu"*

## Rezumat

Leucoplazia reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni precanceroase ale cavității orale, cu o prevalență de 2.6 % în întreaga lume și cu o rată de malignizare de 0.1% la 17.5 %. Este diagnosticată mai mult după vârsta de 40 de ani, bărbații fiind afectați mai frecvent decât femeile, iar fumătorii într-o proporție mai mare decât nefumătorii. Examinarea clinică a conturat prezența formei plată ca leziune omogenă și formelor erozivă și verucoasă ca leziuni neomogene. Obiectivizarea manifestărilor clinice a fost realizată prin studiul histopatologic, care a reliefat prezența fenomenelor de hiperkeratoză, parakeratoză și acantoză glicogenică ca modificări non- displazice, cu un potențial scăzut de transformare malignă, în condițiile excluderii factorilor cauzali.

**Cuvinte cheie:** leucoplazie, manifestări clinice, modificări histopatologice.

## Introducere

O problemă stridentă pe arena sănătății mondiale o constituie creșterea prevalenței afecțiunilor canceroase, dintre care o poziție înaltă în clasamentul general o ocupă cancerul oral. Conform datelor colectate de *American Cancer Society, National Cancer Institute's (NCI's) Surveillance, Epidemiology and End Results, National Program of Cancer Registries* și *North American Association of Central Cancer Registries*, în 2019 se identifică 53.000 de cazuri de cancer oral, cu o incidență de 3 %, dintre care 17.060 cu localizare la nivelul limbii, 14.310 – mucoasa cavității bucale, 17.870 – faringele și 3.760 – altă localizare în cavitatea orală. Rata de supraviețuire pe parcursul a 5 ani constituie 65.3 % [1].

Aceste date ghidează spre direcția necesității îmbunătățirii sistemului de prevenție, cu detectarea precoce a afecțiunilor potențial maligne sau a afecțiunilor canceroase într-un stadiu incipient de dezvoltare. Una dintre cele mai frecvente afecțiuni precanceroase ale cavității orale este leucoplazia. Aceasta este definită de *Organizația Mondială a Sănătății (OMS)* ca "o leziune predominant de culoare albă a mucoasei

# CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CONSIDERATIONS IN LEUKOPLAKIA OF THE ORAL CAVITY MUCOSA

**Ababii Victoria**, *university assistant*  
**Marcu Diana**, *associate professor*  
**Bodrug Valentina**, *associate professor*  
**Roman Ion**, *associate professor*,  
**Ciobanu Sergiu**, *university professor*  
*Odontology, periodontology and oral pathology department, USMF "N. Testemițanu"*

## Summary

Leukoplakia is one of the most common precancerous diseases of the oral cavity, with a prevalence of 2.6% worldwide and a malignancy rate of 0.1% to 17.5%. It is diagnosed after the fourth decade of life, men being affected more frequently than women, and smokers in a greater proportion than non-smokers. Clinical examination outlined the presence of the flat form as a homogeneous lesion and the erosive and verrucous forms as non-homogeneous lesions. The reasoning of clinical manifestations was achieved by the histopathological study, which highlighted the presence of hyperkeratosis, parakeratosis and glycogenic acanthosis as non-dysplastic changes, with a low potential for malignant transformation, in the condition of the elimination of causal factors.

**Key words:** leukoplakia, clinical manifestations, histopathological changes

## Introduction

A major problem on the world health arena is the increase of prevalence of cancerous diseases and among them, oral cancer occupies a high position in the general ranking. According to collected data by the *American Cancer Society, the National Cancer Institute's (NCI's) Surveillance, Epidemiology and End Results, National Program of Cancer Registries* and *North American Association of Central Cancer Registries*, in 2019, 53,000 cases of oral cancer are identified, with an incidence of 3%, of which 17,060 are localized at the tongue level, 14,310 - mucosa of the oral cavity, 17,870 - pharynx and 3,760 - another localization in the oral cavity. The survival rate over 5 years constitutes 65.3% [1].

These data guide towards the direction of the necessity of prevention system improvement, with early detection of potentially malignant diseases or cancerous conditions in an initial stage of development. One of the most common precancerous diseases of the oral cavity is leukoplakia. This is defined by the *World Health Organization (WHO)* as "a predominantly white lesion of the oral mucosa having

cavității orale care exclude altă leziune bine definită clinic, histopatologic sau cu ajutorul altor metode de diagnostic” [2,3].

Răspândirea leucoplaziei variază în diverse studii științifice, fapt datorat diferențelor de cultură, etnie, condiții geografice, demografice și economice. Datele epidemiologice recente conturează o prevalență de 2.6 % la nivel global, cu o rată de malignizare de 0.1% la 17.5% [1]. Creșterea prevalenței se realizează o dată cu vârsta, astfel leucoplazia fiind diagnosticată mai mult după vârsta de 40 de ani. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, în proporție de 3.2:1 [4,6,7]. La fumători se întâlnește de 6 ori frecvent decât la nefumători, iar procesul de malignizare la persoanele fumătoare este de 20 de ori mai mare. Studiile europene atestă o răspândire a tabagismului de 56-97% la pacienții cu leucoplazia mucoasei cavității bucale. La fel s-a dovedit că majoritatea fumătorilor cu manifestări leucoplazice întrebuințează mai mult de 20 de țigări pe zi în comparație cu fumătorii fără manifestări leucoplazice [4,5]. De aici se conturează raportul dintre leucoplazie și tabagism, care rămâne a fi principala cauză a afecțiunii.

Datele histopatologice relatează că în 90% de cazuri leucoplazia mucoasei cavității orale se manifestă prin hiperkeratoză și hiperplazie epitelială, cu o tendință de malignizare de 9.5 %, iar celelalte 10 % sunt reprezentate de displazia epitelială, cu rata transformării maligne de 41% [4,8,9].

#### Scopul.

Argumentarea histopatologică a manifestărilor clinice în leucoplazia mucoasei cavității orale.

#### Material și metode.

Pacienții cu leucoplazia mucoasei cavității orale au fost supuși chestionării în ceea ce privește originea multifactorială a afecțiunii: tabagismul, alcoolul, trauma locală cronică sau iritațiile mecanice cronice, candidoza mucoasei cavității bucale, carența de vitamina A, B<sub>12</sub>, C, beta caroten, acidul folic, tulburările hormonale, refluxul gastroesofagian, anemia, infecția sifilitică terțiară și infecția cu virusul papilomatozei umane. La examinarea endobucală, realizată prin inspecția și palparea mucoasei cavității orale, s-a conturat prezența leziunilor leucoplazice plate, verucoase și erozive, cu stabilirea localizării, dimensiunii, culorii, texturii. Aprecierea dimensiunii a avut la bază clasificarea propusă de OMS:

- L<sub>1</sub> – dimensiunea leziunii < 2 cm;
- L<sub>2</sub> – dimensiunea leziunii 2-4 cm;
- L<sub>3</sub> – dimensiunea leziunii > 4 cm;
- L<sub>x</sub> – dimensiunea leziunii nu este specificată.

Confirmarea histopatologică a diagnosticului a fost realizată prin examinarea microscopică a țesuturilor biopsate, cu stabilirea modificărilor epiteliale. Aprecierea caracteristicilor histopatologice s-a realizat conform altei clasificări dată de OMS:

- P<sub>x</sub> – Displazia nu este specificată;
- P<sub>0</sub> – lipsa displaziei epiteliale;
- P<sub>1</sub> – displazie epitelială ușoară spre moderată;
- P<sub>2</sub> – displazie epitelială severă.

excluded clinically, histopathologically or by the use of diagnostic aids other, well-defined predominantly white lesions” [2,3].

The spreading of oral leukoplakia varies in different scientific studies due to the differences of culture, ethnicity, geographical, demographic and economic conditions. Recent epidemiological data outline a prevalence of 2.6 % worldwide, with a malignancy rate of 0.1% to 17.5% [1]. The prevalence increases by the age, so leukoplakia is usually diagnosed after the fourth decade of life. Men are more frequently affected than women with a ratio of 3.2: 1 [4,6,7]. Among smokers leukoplakia is 6 times more common than among non-smokers, and the malignant process is 20 times greater. European studies show a tobacco spreading of 56-97% among patients with oral cavity leukoplakia. Also the majority of smokers with leukoplakia use more than 20 cigarettes per day than the smokers without leukoplakia [4,5]. This reality undelines the connection between leukoplakia and smoking, which remains the main cause of the disease.

Histopathological data indicate that in 90% of cases, oral mucosa leukoplakia is represented by hyperkeratosis and epithelial hyperplasia, with a malignancy tendency of 9.5%, and the other 10% is epithelial dysplasia, with a malignant transformation rate of 41% [4,8,9].

#### Purpose.

Histopathological reasoning of clinical manifestations in oral cavity leukoplakia.

#### Material and methods.

Patients with oral cavity leukoplakia were questioned regarding the multifactorial origin of the disease: smoking, alcohol, chronic local trauma or chronic mechanical irritation, oral cavity mucosal candidiasis; vitamin A, B<sub>12</sub>, C, beta carotene, folic acid deficiency; hormonal disorders, gastroesophageal reflux, anemia, tertiary syphilis infection and infection with human papilloma virus. During the endobuccal examination, performed by the inspection and palpation of the oral cavity mucosa, the presence of flat, verrucous and erosive leukoplakia was established, with the specification of the location, size, color, texture. The size assessment was based on the classification proposed by WHO:

- L<sub>1</sub> - size of the lesion <2 cm;
- L<sub>2</sub> - size of the lesion 2-4 cm;
- L<sub>3</sub> - lesion size > 4 cm;
- L<sub>x</sub> - size of the lesion is not specified.

The histopathological confirmation of the diagnosis was made by microscopic examination of the tissue collected by biopsy, with the establishment of epithelial changes. The assessment of histopathological features was made according to another classification given by WHO:

- P<sub>x</sub> - Dysplasia is not specified;
- P<sub>0</sub> - no epithelial dysplasia;
- P<sub>1</sub> - mild to moderate epithelial dysplasia;
- P<sub>2</sub> - severe epithelial dysplasia.

Aceste date au permis stabilirea stadiului de evoluție a leucoplaziei mucoasei cavității orale, conform *OLEP Staging System*:

Stadiul I -  $L_1 P_0$

Stadiul II -  $L_2 P_0$

Stadiul III -  $L_3 P_0 / L_2 P_1$

Stadiul IV -  $L_3 P_1$  sau  $LP_2$

### Rezultate și discuții.

În urma studiului clinic, s-a constatat că aspectul macroscopic al leucoplaziei este determinat de prezența leziunilor unice sau multiple, cu o localizare diversă la nivelul cavității orale și cu prezența celor trei forme clinice: plată, erozivă și verucoasă. Forma plată se caracterizează printr-o leziune omogenă, asimptomatică. Forma erozivă și verucoasă - leziuni neomogene, având ca acuze disconfortul, o ușoară durere și sângerare la atingere pentru forma erozivă.

Forma plată (figura 1) s-a conturat ca o leziune unică, localizată la nivelul buzei inferioare, cu dimensiunea de 1.4 cm ( $L_1$ ), de culoare albă, suprafață plată, formă nedeterminată cu marginile bine conturate și delimitate de țesuturile înconjurătoare nemodificate.

Forma erozivă (figura 2) s-a manifestat ca o leziune unică la nivelul suprafeței laterale a limbii, partea dreaptă, cu dimensiunea de 2.3 cm ( $L_2$ ). S-a conturat o eroziune de 0,3 cm, de culoare roșietică, înconjurată de fundalul leucoplazic, reprezentat de suprafața albicioasă, fisurată a unei leziuni slab delimitate de țesuturile adiacente.

Forma verucoasă (figura 3) s-a evidențiat ca leziune unică la nivelul gingiei vestibulare la maxilarul superior pe dreapta, cu dimensiunea de 3 cm ( $L_2$ ), ca leziune unică la nivelul mucoasei jugale pe dreapta, cu dimensiunea de 2,6 cm ( $L_2$ ) și ca leziuni multiple la nivelul mucoasei jugale pe dreapta și stânga, cu dimensiuni mai mari de 4 cm ( $L_3$ ). Examenul obiectiv a conturat zone albicioase, cheratinizate, sub forma unor veruci care proliferază deasupra mucoasei orale adiacente. În figura 3C, excrescențele corespund zonei de angrenaj al dinților, astfel evidențiindu-se trauma locală continuă.

Manifestările clinice au fost obiectivate prin examenul modificărilor histopatologice.

Se conturează o îngroșare a epiteliului mucoasei jugale, marcată de creșterea grosimii stratului cheratinizat, fapt caracterizat prin fenomenul de

These data allowed to establish the stage of evolution of the oral cavity leukoplakia, according to *OLEP Staging System*:

Stage I -  $L_1 P_0$

Stage II -  $L_2 P_0$

Stage III -  $L_3 P_0 / L_2 P_1$

Stage IV -  $L_3 P_1$  or  $LP_2$

### Results and discussions.

Following the clinical study, it was found that the macroscopic aspect of leukoplakia is determined by the presence of single or multiple lesions, with a different localization in the oral cavity and with the presence of three clinical forms: flat, erosive and verrucous. The flat form is characterized by a homogeneous, asymptomatic lesion. Erosive and verrucous form - non-homogeneous lesions, having as complains the discomfort, a slight pain and bleeding on palpation for the erosive form.

The flat form (fig. 1) was highlighted as a single lesion, located at the level of the lower lip, with a size of 1.4 cm ( $L_1$ ), white color, flat surface, irregular shape with well outlined edges and delimited by the unchanged surrounding tissues.

The erosive form (fig. 2) was identified as a unique lesion on the lateral surface of the tongue, the right side, with a size of 2.3 cm ( $L_2$ ). It is outlined an erosion of 0.3 cm, red color, which is surrounded by the leukoplakia's background, represented by the white, fissured surface, not well delimited by the adjacent tissues.

The verrucous form (fig. 3) was identified as a single lesion localized on the vestibular, upper, right gum, with a size of 3 cm ( $L_2$ ), as a single lesion on the right buccal mucosa, with a size of 2.6 cm ( $L_2$ ) and as multiple lesions on the buccal right and left mucosa, with the size more than 4 cm ( $L_3$ ). Objective examination outlined white, proliferative, keratinized areas. In figure 3C, the verrucous proliferations are at the level of tooth gear, as a continuous local trauma.

Clinical manifestations were objectified by the examination of histopathological changes.

It is outlined the thickening of the buccal mucosa epithelium, marked by the increase of the keratinized layer thickness, process called hyperkeratosis (fig. 4). The lack of cellular atyp-



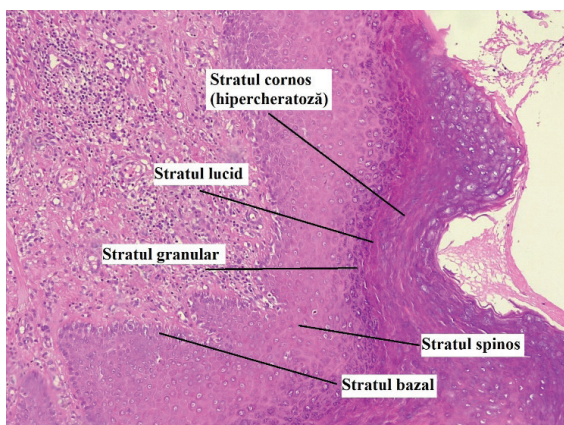
**Fig.1** Leucoplazie, forma plată, la nivelul buzei inferioare  
**Fig.1** Leukoplakia, flat form, at the level of lower lip



**Fig.2** Leucoplazie, forma erozivă, pe partea laterală a limbii  
**Fig.2** Leukoplakia, erosive form on the lateral surface of the tongue



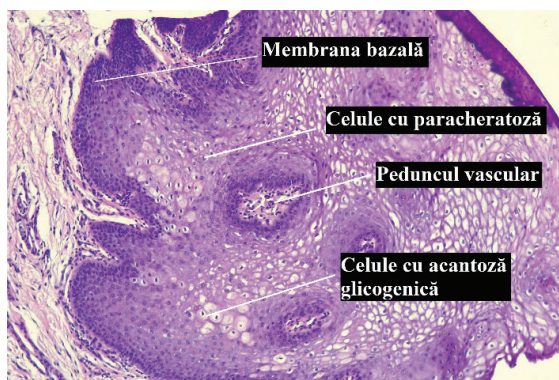
**Fig. 3** Leucoplazie, forma verucoasă. **A.** Leziune unică la nivelul gingiei vestibulare superioare dreapta. **B.** Leziune unică la nivelul mucoasei jugale dreapta. **C,D.** Leziuni multiple la nivelul mucoasei jugale dreapta și stânga  
**Fig. 3** Leukoplakia, verrucous form. **A.** Single lesion localized on the vestibular, upper, right gum. **B.** Single lesion on the right buccal mucosa. **C,D.** Multiple lesions on the buccal right and left mucosa



**Fig. 4** Aspectul histopatologic cu elemente de hiperkeratoză  
**Fig. 4** Histopathological changes with hyperkeratosis

hiperkeratoză (figura 4). Lipsa atipismului celular, stratificării neregulate a epitelului, creșterii activității mitotice determină hiperkeratoza ca fiind o modificare non-displazică. Conform *OLEP Staging System* avem stadiul II  $L_2 P_0$  de evoluție a afecțiunii leucoplazice (dimensiunea 2.6 cm cu lipsa displaziei epiteliale).

O altă manifestare histopatologică a leucoplaziei mucoasei cavității orale este fenomenul de parakeratoză (figura 5), marcat de cheratinizarea incompletă a celulelor epiteliale, cu dispariția stratului granular și persistența celulelor cu nucleu picnotic în stratul cornos. Se evidențiază și creșterea numărului de celule epiteliale care conțin glicogen, cu lipsa inflamației



**Fig.5** Aspectul histopatologic cu elemente de parakeratoză și acantoză glicogenică  
**Fig.5** Histopathological changes with parakeratosis and glycogenic acanthosis

ism, the irregular stratification of the epithelium, the lack of the increase of mitotic activity presents hyperkeratosis as a non-dysplastic modification. According to *OLEP Staging System* we have stage II  $L_2 P_0$  of leukoplakia evolution (size 2.6 cm with no epithelial dysplasia).

Another histopathological change of leukoplakia is the phenomenon of parakeratosis (fig. 5), marked by the incomplete keratinization of the epithelial cells, with the disappearance of the granular layer and the persistence of the cells with picnotic nucleus in the corneous layer. There is also the increase of epithelial cells number which contain glycogen, with the lack of inflammation or cellular atypism, which

sau atipismului celular, fapt care relevă prezența unei modificări non-displazice. Conform *OLEP Staging System* avem stadiul III L<sub>3</sub> P<sub>0</sub> de evoluție a afecțiunii leucoplazice (dimensiunea > 4 cm cu lipsa displaziei epiteliale).

#### Concluzii:

1. Realizarea schematizării propuse pentru diagnosticul leucoplaziei mucoasei cavității orale are menirea prevenirii unei clasificări eronate a altor afecțiuni albe, cu stabilirea clară a definiției leucoplaziei.
2. Aspectul macroscopic este determinat de prezența formelor omogene (plată) și neomogene (verucoasă și erozivă), cu o localizare diversă la nivelul cavității orale, cu predilecție fiind mucoasa jugală.
3. Obiectivizarea manifestărilor clinice este realizată de examinarea histopatologică, care evidențiază prezența fenomenelor de hiperkeratoză, parakeratoză și acantoză glicogenică, caracterizate ca modificări non-displazice, cu un potențial scăzut de transformare malignă, în condițiile excluderii factorilor cauzali.

#### Bibliografie / Bibliography:

1. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2019; 69:7-34
2. Vinicius C. Carrard, Isaac van der Waal. A clinical diagnosis of oral leukoplakia. A guide for dentists. Journal section: Oral Medicine and Pathology, 2018 Jan 1; 23 (1): e59-64
3. Neha Aggarwal and Sumit Bhateja. Leukoplakia – potentially malignant disorder of oral cavity – a review. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research 4 (5). 2018
4. Elitsa G. Deliverska, Milena Petkova. Management of oral Leukoplakia – analysis of the literature. Journal of IMAB 2017 Jan-Mar; 23 (1)
5. Maka Sabashvili, Elene Gigineishvili, Maia Jikia and Tamta Chitaladze. Role of Tobacco in the Development of Oral Leukoplakia and Oral Cancer. Dentistry 8: 495.
6. E.B. Kayalvizhi, V.L. Lakshman, G. Sitra, S. Yoga, R. Kanmani, N. Megalai. Oral leukoplakia: a review and its update. Journal of Medicine, Radiology, Pathology & Surgery 2016, 2, pag. 18-22
7. I. van der Waal, K. P. Schepman, E. H. van der Meij and L. E. Smeele. Oral Leukoplakia: a Clinicopathological Review. Oral Oncology Vol. 33, No. 5, pp. 291-301, 1997.
8. Lester D.R. Thompson, Bruce M. Wenig. Diagnostic pathology Head & Neck, Second Edition. Elsevier. Philadelphia, 2016. Pag. 437-438
9. Joseph E. Pizzorno, Michael T. Murray, Herb Joiner-Bey. The Clinician's Handbook of Natural Medicine (third edition). 2015. Pag. 600-603

highlights the presence of a non-dysplastic modification. According to *OLEP Staging System* we have stage III L<sub>3</sub> P<sub>0</sub> of leukoplakia evolution (size > 4 cm with lack of epithelial dysplasia).

#### Conclusions:

1. The achievement of schematic guidelines for the diagnosis of oral leukoplakia has the purpose to prevent a wrong classification of other white diseases, with the clear establishment of leukoplakia's definition.
2. The macroscopic appearance is determined by the presence of homogeneous (flat) and non-homogeneous (verrucous and erosive) forms, with a different localization in the oral cavity, but more on the buccal mucosa.
3. The reasoning of clinical changes is achieved by the histopathological examination, which highlights the presence of hyperkeratosis, parakeratosis and glycogenic acanthosis, characterized as non-dysplastic modifications, with a low potential for malignant transformation, under the condition of the elimination of causal factors.