

Leucoplasia Bucal: Considerações a Respeito do Tratamento e do Prognóstico

Oral Leukoplakia: Considerations about Treatment and Prognosis

Eduardo Madruga Lombardo¹, Michelle Roxo Gonçalves², Marco Antônio Trevizani Martins³, Marcus Vinícius Reis Só⁴, Vinícius Coelho Carrard⁵

Abstract

Oral leukoplakia is a predominantly white, non-removable, macule or plaque, that cannot be characterized as any other definable lesion. Its main risk factor is tobacco smoking. Any site of oral mucosa may be affected and lesions present a risk of malignant transformation. Several treatment approaches are available, being the surgical removal the most used. **Aim:** to review the literature about therapeutic approaches and prognosis of oral leukoplakia. **Results:** besides conventional surgical excision, alternative surgical treatments such as the vaporization of the lesion using carbon dioxide laser and cryosurgery have been used. Non-surgical treatments involve the application of retinoids, beta-carotene, bleomycin or drugs associated to photodynamic therapy. The choice of treatment is based on clinical experience of professional, lesion size and critical judgment of cost-benefit. After partial removal, lesions may increase, decrease or remain stable in size. Changes in size or surface might indicate malignant transformation. Total removal is not capable to avoid that risk, neither the possibility of local recurrence or appearance of new lesions. Lesions located in the tongue and in the floor of the mouth, as well as lesions measuring more than 2 cm² appears to have a worse prognosis. **Conclusion:** the largest clinical experience and the possibility of microscopic evaluation of all surgical specimens favor the use of conventional surgical removal. However, it is important to highlight that total removal of the lesion does not eliminate the possibility of recurrence or malignant transformation, which are unpredictable, regardless of the chosen treatment. Therefore, oral leukoplakia patients should be submitted to a strict follow up program, aiming the early detection of malignization.

Keywords: Mouth diseases. Diagnosis, oral. Leukoplakia, oral.

Resumo

Leucoplasia bucal é uma mancha ou placa predominantemente branca, não-removível por raspagem que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão. Usualmente, está associada ao consumo de tabaco, pode afetar qualquer região da boca e mostra risco de malignização. Diversas abordagens terapêuticas têm sido utilizadas, sendo a excisão cirúrgica convencional a mais comum. **Objetivo:** realizar uma revisão de literatura a respeito dos tratamentos disponíveis e do prognóstico da leucoplasia bucal. **Resultados:** além do tratamento convencional, abordagens cirúrgicas alternativas como a vaporização pela aplicação de laser de dióxido de carbono e a criocirurgia vêm se difundindo. Contudo, estas alternativas são incapazes de eliminar o risco de transformação maligna. Os tratamentos não-cirúrgicos são abordagens que envolvem a aplicação de diferentes fármacos com o objetivo de eliminar as lesões. Contudo, seus efeitos são parciais e não mantêm ao longo do tempo. A escolha do tratamento se baseia no tamanho da lesão, na experiência clínica e no julgamento crítico do profissional. Lesões localizadas em língua ou no assoalho de boca e com tamanho maior

do que 2 cm² apresentam pior prognóstico. **Conclusão:** a maior experiência clínica e a possibilidade de avaliação microscópica de toda peça cirúrgica favorecem a utilização da remoção cirúrgica convencional. Contudo, é importante destacar que a remoção de toda lesão não elimina o risco de recorrência e de malignização, as quais podem ocorrer independentemente do tratamento escolhido. Portanto, pacientes com leucoplasia bucal devem ser submetidos a um rígido programa de acompanhamento clínico periódico, favorecendo a identificação precoce da transformação maligna.

Descritores: Doenças da boca. Diagnóstico bucal. Leucoplasia bucal.

¹ Residente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais da FO-PUCRS/HSL (Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul/Hospital São Lucas – Porto Alegre-RS, Brasil).

² Estudante do curso de graduação da FO-UFRGS (Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre-RS, Brasil).

³ Professor Adjunto do Departamento de Odontologia Conservadora da FO-UFRGS (Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre-RS, Brasil).

⁴ Professor Adjunto do Departamento de Odontologia Conservadora da FO-UFRGS (Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre-RS, Brasil).

⁵ Professor Adjunto do Departamento de Odontologia Conservadora da FO-UFRGS (Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre-RS, Brasil).

Correspondência: Vinícius Coelho Carrard

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2492, Santana – CEP 90035-003 - Porto Alegre-RS, Brasil

E-mail: vccarrard@gmail.com

Introdução

A Leucoplasia Bucal é definida como uma placa ou mancha branca, não-removível à raspagem e que não pode ser classificada clínica ou patologicamente como outra doença (BARNES et al., 2005). Sua frequência varia entre 0,42 e 5%, dependendo da população avaliada (BÁNÓCZY e RIGÓ, 1991; SCHEIFELE; REICHAERT e DIETRICH, 2003; CARRARD et al., 2011). O consumo de tabaco nas suas diferentes formas tem sido apontado como o seu principal fator etiológico (BÁNÓCZY; GINTNER e DOMBI, 2001). Esta lesão é considerada uma desordem potencialmente maligna, em função do risco aumentado de malignização se comparada a um tecido clinicamente normal (HSING et al., 2011; LIU et al., 2012).

Após o diagnóstico clínico de leucoplasia, a realização de biópsia seguida do exame histopatológico é mandatória para identificar as alterações de maturação epitelial presentes, ou mesmo para descartar-se a possibilidade de carcinoma espinocelular (van der WAAL et al., 1997; AMAGASA; YAMASHIRO e UZAWA, 2011). Do

ponto de vista microscópico, as leucoplasias apresentam diferentes combinações de alterações morfológicas do tecido epitelial, como hiperplasia epitelial, hiperkeratose, acantose ou mesmo displasia epitelial (WARNAKULASURIYA et al., 2008). O tratamento pode ser cirúrgico ou não-cirúrgico. A indicação de remoção parcial ou total da lesão depende, principalmente, da presença de displasia epitelial, do tamanho e do número de lesões. Na medida em que há risco de transformação maligna, os pacientes devem ser submetidos ao acompanhamento clínico por longo prazo (SILVERMAN JR, GORSKY E LOZADA, 1984). Diante disto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura a respeito dos tratamentos disponíveis e do prognóstico da leucoplasia bucal.

Materiais e Métodos

O estudo é do tipo revisão de literatura não sistemática. Os artigos incluídos foram selecionados na base de dados PUBMED, sendo estabelecido como limite temporal de publicação o período de 2000 a 2013. Foram realizadas 6 buscas com diferentes combinações de descritores no campo "Título". Os descritores utilizados foram: leukoplakia AND oral (1387 resultados); oral AND potentially malignant disorders (237 resultados), oral AND potentially malignant lesions (242 resultados); pre-cancerous lesions AND oral (58 resultados); pre-malignant AND lesions AND oral (107 resultados); premalignant AND lesions AND oral (79 resultados). Foi realizada uma leitura seletiva dos títulos e, posteriormente, uma análise dos resumos dos artigos. Os artigos relevantes relacionados ao tratamento e prognóstico da leucoplasia bucal redigidos na língua inglesa foram incluídos nessa revisão. Além dos artigos selecionados por esta estratégia de busca, foram incluídos artigos publicados antes do ano de 2000 que apresentassem índice de citação maior do que 3.

Resultados

De acordo com os critérios de inclusão de artigos, foram selecionados 42 artigos. Estes são apresentados nas tabelas 1 e 2, detalhando-se a modalidade terapêutica instituída, a amostra, os principais achados e o tempo de acompanhamento. Na coluna dos principais achados, foram levantados dados referentes à resposta clínica (sendo esta constatada a partir de taxas de regressão parcial ou total da lesão), a taxa de recorrência e de transformação maligna. O tratamento da leucoplasia pode ser classificado em cirúrgicos e não-cirúrgicos (TRADATI et al., 1997).

Tratamento cirúrgico

É o tratamento que envolve a remoção da lesão por meio de excisão convencional com a utilização de bisturi ou através de técnicas como o laser de CO₂ ou a criocirurgia com nitrogênio líquido (tabela 1).

Excisão cirúrgica convencional

Esta técnica apresenta vantagens como: maior experiência clínica por parte dos profissionais, possibilidade de controle da quantidade de tecido removido e a possibilidade de obtenção de material para exame histopatológico. A limitação deste tratamento encontra-se na dificuldade de se determinar margens cirúrgicas adequadas e na possibilidade de desenvolvimento de defeitos anômicos cicatríciais em casos de lesões maiores ou múltiplas (HOLMSTRUP et al., 2007).

A recorrência com este tipo de tratamento varia entre 7,8% a 35% (van der WAAL et al., 1997; LODI e PORTER, 2008).

Saito et al. (2001) encontraram taxa de transformação maligna mais baixa (1,3%) do que quando não se realiza qualquer tratamento (7,8%). Já Holmstrup et al. (2007) observaram uma taxa de transformação maligna de 12%.

Segundo Kuribayashi et al. (2012), um fator que determina recorrência é a presença de displasia nas margens dos espécimes ressecados. Dessa forma, a excisão cirúrgica com margens livres de alteração displásica, juntamente com a avaliação e o acompanhamento do paciente com leucoplasia bucal apresenta eficácia significativa na detecção precoce dos casos em que há transformação maligna (van der WAAL et al., 1997; SAITO et al., 2001; LODI e PORTER, 2008; KURIBAYASHI et al., 2012).

Laser de dióxido de carbono (CO₂)

O laser de CO₂ pode ser usado para vaporizar toda a lesão e parte do tecido aparentemente normal adjacente ou para obter hemostasia após a excisão cirúrgica convencional de parte da lesão para análise (REDDI e SHAFER, 2006). Utilizado conjuntamente com microscópio de luz convencional, há a possibilidade de obtenção de tecido para exame histopatológico. Contudo, a avaliação microscópica pode ser dificultada, tendo em vista que as margens da peça cirúrgica podem ser levemente comprometidas pelo efeito térmico do laser, o qual altera a morfologia do tecido (van der WAAL et al., 1997; MELTZER, 2007).

Yang et al. (2011) apresentaram taxas de recorrência de 17,5% e de transformação maligna de 11,4% em períodos de acompanhamento que variaram entre 1,75 a 9,1 anos. Além disso, observaram que indivíduos que não pararam de fumar durante tratamento mostraram 9,7 vezes mais chances de apresentar recorrência do que aqueles que pararam, reforçando a importância da cessação da exposição aos fatores de risco. Outros fatores, como a presença de lesões não-homogêneas ou com maior grau de displasia epitelial, foram associados à recorrência.

Em estudo recente, 35 pacientes (10 homens e 25 mulheres) com leucoplasia bucal foram tratados com laser de CO₂. Frente a este tratamento, observou-se recorrência em 40% dos pacientes, sendo que dois pacientes apresentavam displasia leve/moderada e dois mostraram displasia grave na avaliação inicial. Estes autores observaram transformação maligna em 14% dos pacientes (BROUNS et al., 2013).

Diajil et al. (2013) acompanharam 100 pacientes com desordens potencialmente malignas em boca por período de 10 anos após exérese das lesões com laser de CO₂. Ao final do período de acompanhamento, verificou-se que 62 pacientes permaneceram livres de doença após o procedimento, 17 apresentaram recorrência na mesma localização, 14 desenvolveram lesões em locais diferentes da lesão original, 5 apresentaram transformação maligna no local da lesão original e 2 desenvolveram carcinoma espinocelular em sítio anômico distinto.

Frente a utilização desta técnica, os índices de recorrência variaram de 7,7% a 62,1% em períodos de acompanhamento de 3 meses a 5 anos e a taxa de transformação maligna variou entre 1.1% e 11.4% (ROODENBURG; PANDERS e VERMEY, 1991; GOORIS et al., 1999; THOMSON e WYLIE, 2002; ISHII; FUJITA e KOMORI, 2003; CHANDU e SMITH, 2005; SCHWARZ et al., 2005; van der HEM et al., 2005; LIM; SMITH e CHANDU, 2010; YANG et al., 2011).

As vantagens desta técnica incluem o controle da hemostasia, mínimo desconforto ao paciente e o fato de dispensar realização de retalho (GÁSPÁR e SZABÓ, 1990; PINHEIRO e FRAME, 1996; CHEE e SASAKI, 2013; LÓPEZ-JORNET e CAMACHO-ALONSO, 2013). A principal desvantagem do uso de laser de CO₂ é o custo do equipamento, necessidade constante de manutenção, bem como necessidade de treinamento e de equipamento de proteção especial para sua utilização. Outra

desvantagem é a cauterização das bordas do espécime, dificultando a avaliação das alterações de maturação presentes nestas porções e, conseqüentemente, a definição de margem livre de alterações (REDDI e SHAFER, 2006; MELTZER, 2007; KHAN et al., 2007).

Criocirurgia

Criocirurgia é um método efetivo de destruição tecidual por meio de baixas temperaturas obtidas com a utilização do nitrogênio líquido à -20°C (van der WAAL et al., 1997; KAWCZYK-KRUPKA et al., 2012). A principal vantagem desta técnica é o dano tecidual mínimo. Entretanto, a eficácia deste método depende da temperatura da sonda utilizada e do tempo de aplicação. A principal desvantagem é a falta de controle sobre a profundidade de tecido atingida pelo procedimento, o que torna relativamente alta a probabilidade de remoção insuficiente ou excessiva de tecido. Além disso, a dor e edema pós-operatórios e, principalmente, a impossibilidade de se obter amostra apropriada para análise microscópica também podem ser consideradas limitações (van der WAAL et al., 1997; REDDI e SHAFER, 2006).

De acordo com revisões sistemáticas prévias, a criocirurgia apresenta taxas de recorrência que variam de 20% a 71,4% e taxa de malignização variando de 7% a 25% (PRASAD, 2009; KAWCZYK-KRUPKA et al., 2012). Atualmente, esta técnica se encontra em desuso, já que o laser de dióxido de carbono tem apresentado melhores resultados (van der WAAL et al., 1997; SAITO et al., 2001; LODI e PORTER, 2008).

Tratamento não-cirúrgico

A utilização de fármacos caracteriza as formas de tratamento denominadas quimioprevenção ou tratamento não-cirúrgico. A experiência clínica com estes tratamentos é menor e conseqüentemente poucos estudos são encontrados na literatura (Tabela 2). Algumas vezes, esta modalidade de tratamento é indicada quando os pacientes apresentam estado de saúde geral desfavorável, múltiplas lesões ou quando estruturas importantes como ductos de glândulas salivares maiores são envolvidos, o que dificulta a abordagem cirúrgica (van der WAAL et al., 1997; GORSKY e EPSTEIN, 2002). Retinoides, beta-caroteno, bleomicina e a terapia fotodinâmica são as abordagens mais utilizadas (GORSKY e EPSTEIN, 2002; KAUGARS et al., 1996).

Retinoides

Os retinoides são compostos sintéticos derivados da vitamina A (retinol) amplamente estudados como forma de tratamento para leucoplasia. Dentre estes, o ácido 13-cis-retinóico e a fenretinida têm sido utilizados no tratamento da lesão (van der WAAL, 2009). A sua utilização se baseia na tentativa de reestabelecer o equilíbrio entre crescimento, diferenciação e morte celulares no tecido afetado (GORSKY e EPSTEIN, 2002).

O ácido 13-cis-retinóico (ou isotretinoína) pode ser recomendado para uso tópico ou sistêmico. Uma de suas vantagens é o tempo curto de uso até a observação de melhora clínica. Entretanto, seu uso está associado a uma série de efeitos adversos como queilite, eritema facial, secura, descamação da pele, conjuntivite, fotofobia e hipertrigliceridemia. Ribeiro et al. (2010) observaram que o tratamento sistêmico com 300.000 UI deste fármaco mostrou melhora clínica em 50% dos casos. Quanto ao tratamento tópico, a dose utilizada variou de 0,05% a 1% com taxas de resolução clínica entre 10% a 27%.

Os achados da literatura apontam para taxas de resposta clínica que variaram de 0% a 85%, e de recorrência em uma faixa de 10-11,5% e de transformação maligna de 0-25% (HONG et al., 1986; TOMA et al., 1992b; EPSTEIN e GORSKY, 1999; PIATELLI et al.,

1999; LEE et al., 2000; FEMIANO et al., 2001; SCARDINA et al., 2006). De qualquer forma, sua toxicidade e as altas taxas de recorrência após a suspensão do uso da medicação tornam seu uso pouco recomendado (SHAH et al., 1983).

Outro retinoide descrito é a fenretinida (4-hidroxiifenil-retinamida), que apresenta efeito antiproliferativo, inibindo crescimento e induzindo apoptose (RIBEIRO et al., 2010). Frente ao uso sistêmico de fenretinida em doses de 200 mg/dia durante 3 meses, nenhum paciente apresentou remissão total e em 34% dos pacientes observou-se remissão parcial das lesões (LIPPMAN et al., 2006). William et al. (2009) utilizaram 900 mg de fenretinida, 2 vezes ao dia, em ciclos de 21 dias (1 semana de tratamento com 2 semanas de intervalo) e observaram melhora clínica em 20% dos pacientes. Ainda com o mesmo fármaco, Chiesa et al. (2005) demonstraram efeito preventivo sobre recorrência de lesões por 19 meses. Embora este fármaco apresente baixa toxicidade e alta tolerância (GORSKY e EPSTEIN, 2002; LIPPMAN et al., 2006; CHIESA et al., 2005), os resultados observados tem sido pobres, não justificando a sua adoção como tratamento padrão.

Em relação à resposta clínica, os artigos incluídos apontaram regressão parcial da lesão em 20-34,3% dos casos. A taxa de recorrência encontrada foi de 22,6% e a de transformação maligna foi de 4,8% (TRADATI et al., 1994; CHIESA et al., 2005; LIPPMAN et al., 2006; WILLIAM et al., 2009).

Beta-Caroteno

Os ensaios clínicos com esses medicamentos utilizam doses de 20 mg a 120 mg/dia com melhora clínica entre 4% e 71% dos casos (KAUGARS et al., 1996; RIBEIRO et al., 2010). Como efeito colateral, observou-se carotenodermia, caracterizada pela coloração amarelada da pele em casos de consumo excessivo (GORSKY e EPSTEIN, 2002). Quando comparado ao ácido retinóico, o beta-caroteno é menos tóxico, porém menos eficaz (TOMA et al., 1992a).

O uso do beta-caroteno apresentou resposta clínica variando entre 0 e 62% (regressão parcial ou total das lesões). A taxa de recorrência apresenta-se na faixa de 0% a 33% enquanto que a de transformação maligna foi de 2 a 8,9% (GAREWAL et al., 1990; TOMA et al., 1992a; KAUGARS et al., 1994; SANKARANARAYANAN et al., 1997; GAREWAL et al., 1999).

Dentre os agentes quimiopreventivos para o tratamento de leucoplasia bucal, o beta-caroteno parece apresentar vantagem em relação aos retinoides por apresentar menor toxicidade e por manter seus níveis séricos por um tempo prolongado (KAUGARS et al., 1994; SANKARANARAYANAN et al., 1997; GAREWAL et al., 1999). Entretanto, a ampla variação nas faixas de recorrência e resposta clínica não suportam a sua indicação. Além disso, poucos estudos focaram na avaliação de pacientes após longo prazo de acompanhamento.

Bleomicina

A bleomicina é um antibiótico citotóxico que foi utilizado inicialmente para tratamento de determinadas neoplasias malignas e, mais tarde, por meio de aplicações tópicas em leucoplasias bucais (van der WAAL et al., 1997; REDDI e SHAFER, 2006).

Epstein et al. (1994) conduziram exames clínicos e biópsias antes e após o tratamento com aplicação tópica de bleomicina em 22 pacientes. Evidenciou-se resolução clínica das lesões em 32% dos casos e diminuição da severidade da displasia. No mesmo estudo, foi constatada uma taxa de transformação maligna de 11%. Outros estudos pontuaram taxas de resposta clínica (regressão parcial ou total das lesões) na faixa de 0% a 75%. Poucos estudos proveram os dados de recorrência já que os tempos de acompanhamento foram

relativamente curtos. A taxa de malignização encontrada foi de 15,8%, dado este encontrado em um único estudo (MALMSTRÖM et al., 1988; WONG; EPSTEIN e MILLNER, 1989, EPSTEIN et al., 1998).

O emprego de concentrações mais altas de bleomicina resulta em maiores taxas de resposta clínica (MALMSTRÖM et al., 1988; WONG; EPSTEIN e MILLNER, 1989), entretanto a alta ocorrência dos efeitos adversos, como estomatite, alopecia, eritema, prurido, aparecimento de lesões erosivas em mucosa e de vesículas cutâneas não torna segura a sua recomendação como tratamento de escolha (RIBEIRO et al., 2010; LODI et al., 2002).

Terapia fotodinâmica (TFD)

A TFD é um tipo de tratamento que utiliza fármacos ativados por um aparelho que emite luz em comprimento de onda específico. A partir da ativação ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio (como peróxidos e superóxidos) e radicais livres que causarão fotodano e morte celular de forma localizada (GRANT et al., 1993; GREEN; COBB e HOPPER, 2013). Existem diversos tipos de fármacos (injetáveis ou tópicos) utilizados em conjunto com a TFD em diferentes situações clínicas, sendo o ácido 5-aminolevulínico o mais utilizado para leucoplasia.

Kawczyk-Krupka et al. (2012) compararam os resultados obtidos pela TFD e pela crioterapia. Seus achados demonstraram que, em 72,9% dos pacientes submetidos a este tratamento, observou-se remissão total das lesões e recidiva em 27,1% dos casos ao longo de um período de seis meses de acompanhamento. Nos pacientes tratados com crioterapia, 89,2% mostraram remissão total e 24,3% apresentaram recorrências.

Recentemente, Yu et al. (2009), testaram combinações de diferentes doses de ácido aminolevulínico com aplicação de luz emitida por diodos (LED) em diferentes comprimentos de onda em 11 pacientes com diagnóstico de leucoplasia confirmada histologicamente. Nesta amostra, apenas 1 paciente mostrou melhora clínica parcial, enquanto os demais não apresentaram qualquer resposta clínica positiva. Além disso, 3 pacientes tratados desenvolveram carcinoma espinocelular. Já Pietruska et al. (2014) obtiveram resultados mais favoráveis, uma vez que demonstraram remissão total em 22% dos casos e remissão parcial em 50%, sem ter havido qualquer relato de efeitos colaterais com o uso desta modalidade terapêutica.

As concentrações de ácido 5-aminolevulínico utilizadas variam entre 10% e 20% (GRANT et al., 1993). A resposta clínica com o emprego da TFD abrange faixa de 9% a 83%. As recorrências ocorrem em 8,3% a 37% dos casos e as taxas de malignização em 0% a 27% dos casos tratados (KÜBLER et al., 1998; SIERÓN et al., 2003; TSAI et al., 2004; CHEN et al., 2005; SHAFIRSTEIN et al., 2011; KAWCZYK-KRUPKA et al., 2012; WONG et al., 2013; PIETRUSKA, 2014).

A vantagem de se usar a TFD é a possibilidade de se realizar múltiplas sessões com mínimo dano tecidual por seu caráter localizado e minimamente invasivo, o que proporciona pouca alteração anatômica dos sítios acometidos pelas lesões. Além de ser menos doloroso, proporciona menor prejuízo funcional do que a cirurgia convencional (KAWCZYK-KRUPKA et al., 2012; SAINI e POH, 2013). A sua desvantagem é a ocorrência de edema local, sensação de queimação, e ainda fotossensibilidade após a realização do procedimento (GRANT et al., 1993; SIERÓN et al., 2003; KONOPKA e GOSLINSKI, 2007; KVAAL e WARLOE, 2007).

A terapia fotodinâmica parece ser uma opção interessante, em função da facilidade de uso, da efetividade e do baixo custo (GREEN; COBB e HOPPER, 2013). Entretanto, a maioria dos estudos não são ensaios clínicos randomizados, contam com amostras pequenas e baseiam o critério de sucesso apenas no

aspecto clínico pós-operatório. O uso da TFD, além de ser controverso devido à imprevisibilidade do resultado clínico, não elimina a necessidade de acompanhamento do paciente.

PROGNÓSTICO

No que diz respeito ao prognóstico, as lesões que não são totalmente removidas podem permanecer estáveis, diminuir ou aumentar de tamanho ao longo do tempo. Mudanças no seu aspecto superficial (espessamento, aparecimento de áreas rugosas/verrucosas) ou na sua cor (surgimento de áreas vermelhas) também podem ocorrer, sendo estas indicativas de agravamento da doença ou de transformação maligna. Independentemente da remoção total ou parcial, novas lesões podem surgir. Após remoção total, a lesão pode reaparecer no mesmo local, caracterizando recorrência. Bánóczy e Sugár (1972) acompanharam 520 pacientes com leucoplasia bucal por um período médio de 25 anos após tratamento e observaram remissão parcial ou cura espontânea das lesões em 59,1% dos casos. A partir de uma revisão de literatura, Napier e Speight (2008) concluíram que diminuição ou remissão total da lesão pode ser observada em períodos de acompanhamento que vão de 1 a 25 anos.

Diversas características dos pacientes e das lesões são sugeridas como preditivas de malignização em casos de leucoplasia, tais como: ser do gênero feminino, persistência da lesão por um longo período de tempo, presença da lesão em não-fumantes, localização na língua ou no assoalho de boca, tamanho maior do que 2 cm², aspecto clínico não-homogêneo, presença concomitante de *Candida Albicans* e presença de displasia epitelial (HOLMSTRUP et al., 2006; NAPIER e SPEIGHT, 2008; van der WAAL, 2009; LIU et al., 2010).

Por outro lado, Liu et al. (2010) demonstraram que sexo, idade, localização da lesão, dieta, tabagismo e ingestão de álcool não apresentaram associação com transformação maligna.

Existe alguma discrepância quanto às taxas de transformação maligna, mas em geral estas variam entre 0% e 22% ao longo de 2 a 40 anos de acompanhamento (PANDEY et al., 2001; SAITO et al., 2001; REIBEL, 2003; REDDI e SHAFER, 2006; NAPIER e SPEIGHT, 2008). Aparentemente, maiores taxas de transformação maligna são observadas na medida em que se prolonga o tempo de acompanhamento dos pacientes.

A relação entre distúrbios de maturação epitelial e transformação maligna é um dos tópicos mais estudados. Embora, não haja consenso (REDDI e SHAFER, 2006), alguns estudos mostraram que o tempo para transformação maligna pode ser mais curto em casos onde se observa displasia epitelial na avaliação histopatológica (KRAMER et al., 1978; PINDBORG, 1997). A infecção por *Candida Albicans* também foi apontada como fator de risco para malignização. Muitos estudos tem sugerido que a presença deste microrganismo pode agravar o curso da leucoplasia. Jepsen e Winther (1965) observaram, após tratamento antifúngico, que as lesões leucoplásicas, tinham seu padrão microscópico modificado, constatando-se transformação parcial ou total da hiperparaceratose em hiperortoceratose e diminuição da atrofia epitelial. Adicionalmente, outros estudos relataram atenuação das alterações arquiteturais no tecido epitelial em função da eliminação do fungo (CAWSON e LEHNER, 1968; RENSTRUP, 1970; SITHEEQUE e SAMARANAYAKE, 2003). Tais mudanças estão provavelmente relacionadas com o fato de o microrganismo produzir carcinógenos como as nitrosaminas (DWIVEDI; MALLYA e DONGARI-BAGTZOGLOU, 2009). Estes achados sugerem fortemente que o tratamento antifúngico deve ser utilizado previamente à biópsia incisional e/ou excisional da lesão, a fim de que as alterações morfológicas encontradas não sejam supervalorizadas.

As taxas de recorrência variam de 0% a 38% (PANDEY et al., 2001; REIBEL, 2003; HOLMSTRUP et al., 2006; REDDI e SHAFER, 2006; van der WAAL, 2009, VLADIMIROV e SCHIODT,

2009). Diante disso, o prognóstico da leucoplasia permanece em discussão. A constatação de que a evolução da leucoplasia é imprevisível justifica a adoção de consultas de acompanhamento com intervalos que variam entre 3 e 6 meses, sendo a presença de displasia epitelial determinante para diminuir os intervalos de tempo entre consultas (van der WAAL, 2009).

É importante ressaltar que pode haver recorrência de lesões no sítio previamente tratado ou surgimento de novas lesões em sítios bucais que apresentavam aspecto clínico normal, o que pode ser explicado pela teoria do campo de cancerização (VLADIMIROV e SCHIODT, 2009; BRAAKHUIS; LEEMANS e BRAKENHOFF, 2004). Em função disso, o paciente que teve leucoplasia e está em acompanhamento deve ser examinado cuidadosamente, pois há risco de a lesão maligna surgir em um sítio anatômico que não apresentava alterações clinicamente visíveis em avaliações prévias.

Conclusão

Não há evidência de que algum tratamento, cirúrgico ou não-cirúrgico, possa prevenir o possível desenvolvimento de carcinoma espinocelular ou mesmo evitar recorrências ao longo do tempo. As taxas de malignização são mais altas nos estudos com mais tempo de acompanhamento, evidenciando que estes fatores estão intimamente relacionados (TRADATI et al., 1997; DIAJIL et al., 2013). Os tratamentos não-cirúrgicos disponíveis atualmente parecem ter menor eficácia, na medida em que, frequentemente, estão relacionados à recorrência após a sua suspensão. Dessa forma, a excisão cirúrgica convencional permanece sendo o tratamento de escolha, pois permite a obtenção de material para exame histopatológico e não foi superada, do ponto de vista de evolução, por nenhum tratamento alternativo até o presente momento (BALASUNDARAM et al., 2014, KUMAR et al., 2013).

Referências

- AMAGASA, T.; YAMASHIRO, M.; UZAWA, N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. **Int J Clin Oncol**, Tokyo, v. 16, no. 1, p. 5-14, Feb. 2011.
- BALASUNDARAM, I. et al. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 43, no. 4, p. 239-244, Apr. 2014.
- BÁNÓCZY, J.; GINTNER, Z.; DOMBI, C. Tobacco use and oral leukoplakia. **J Dent Educ**, Washington, v. 65, no. 4, p. 322-327, Apr. 2001.
- BÁNÓCZY, J.; RIGÓ, O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. **Community Dent Oral Epidemiol**, Copenhagen, v. 19, no. 5, p. 265-267, Oct. 1991.
- BÁNÓCZY, J.; SUGÁR, L. Longitudinal studies in oral leukoplakias. **J Oral Pathol**, Copenhagen, v. 1, no. 6, p. 265-272, 1972.
- BARNES, L. et al. Epithelial precursor lesions. In: BARNES, L. (Ed.). **Pathology & genetics – Head and neck tumours**. Lyon, France: IARC Press, 2005. cap. 4 – Oral cavity and oropharynx, p.177-179.
- BRAAKHUIS, B. J.; LEEMANS, C. R.; BRAKENHOFF, R. H. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 33, no. 6, p. 317-322, July 2004.
- BROUNS, E. R. et al. Treatment results of CO2 laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. **Oral Dis**, Copenhagen, v. 19, no. 2, p. 212-216, Mar. 2013.
- CARRARD, V. et al. Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in an urban population from South Brazil. **Oral Dis**, Copenhagen, v. 17, no. 2, p. 171-179, Mar. 2011.
- CAWSON, R. A.; LEHNER, T. Chronic hyperplastic candidiasis--candidal leukoplakia. **Br J Dermatol**, Oxford, v. 80, no. 1, p. 9-16, Jan. 1968.
- CHANDU, A.; SMITH, A. C. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 34, no. 4, p. 396-400, June 2005.
- CHEE, M.; SASAKI, C. Carbon dioxide laser fiber for the excision of oral leukoplakia. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, St. Louis, v. 122, no. 9, p. 547-549, Sept. 2013.
- CHEN, H. M. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. **Lasers Surg Med**, New York, v.37, no. 2, p.114-122, Aug. 2005.
- CHIESA, F. et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. **Int J Cancer**, New York, v. 115, no. 4, p. 625-629, July 2005.
- DIAJIL, A. et al. Clinical outcome following oral potentially malignant disorder treatment: a 100 patient cohort study. **Int J Dent**, Cairo. v. 2013, p. 809248, 2013.
- DWIVEDI, P. P.; MALLYA, S.; DONGARI-BAGTZOGLU, A. A novel immunocompetent murine model for Candida albicans-promoted oral epithelial dysplasia. **Med Mycol**, Oxford, v. 47, no. 2, p. 157-167, Mar. 2009.
- EPSTEIN, J. B. et al. Topical bleomycin treatment of oral leukoplakia: a randomized double-blind clinical trial. **Head Neck**, New York, v. 16, no. 6, p. 539-544, Nov./Dec. 1994.
- Epstein, J B. et al. A Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia. **Cancer**, v.83, no. 4, p.629-634, Aug. 1998.
- Epstein, J. B.; Gorsky, M. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. **Cancer**, v.86, no. 6, p. 921-927, 1999.
- FEMIANO, F. et al. Oral leukoplakia: Open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 30, no. 5, p. 402-406, Oct. 2001.
- GAREWAL, H. S. et al. Response of oral leukoplakia to beta-carotene. **J Clin Oncology**, New York, v. 8, no. 10, p. 1715-1720, Oct. 1990.
- GAREWAL, H.S. et al. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective

- trial. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v.125, no. 12, p. 1305-1310, Dec. 1999.
- GÁSPÁR, L.; SZABÓ, G. Manifestation of the advantages and disadvantages of using the CO2 laser in oral surgery. **J Clin Laser Med Surg**, New York, v. 8, no. 1, p. 39-43, Feb. 1990.
- GOORIS, P. J. et al. Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 35, no. 5, p. 490-495, Sept. 1999.
- GORSKY, M.; EPSTEIN, J. B. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. **Cancer**, New York, v. 95, no. 6, p. 1258-1264, Sept. 2002.
- GRANT, W. E. et al. Photodynamic therapy of malignant and premalignant lesions in patients with 'field cancerization' of the oral cavity. **J Laryngol Otol**, London, v. 107, no. 12, p. 1140-1145, Dec. 1993.
- GREEN, B.; COBB, A. R.; HOPPER, C. Photodynamic therapy in the management of lesions of the head and neck. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v. 51, no. 4, p. 283-287, June 2013.
- HOLMSTRUP, P. et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 42, no. 5, p. 461-474, May 2006.
- HOLMSTRUP, P. et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 36, no. 5, p. 262-266, May 2007.
- HONG, W. K. et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. **N Engl J Med**, Boston, v. 315, no. 24, p. 1501-1505, Dec. 1986.
- HSING, C. Y. et al. Comparison between free flap and pectoralis major pedicled flap for reconstruction in oral cavity cancer patients--a quality of life analysis. **Oral Oncol**, Oxford, v. 47, no. 6, p. 522-527, June 2011.
- ISHII, J.; FUJITA, K.; KOMORI, T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. **Oral Oncol**, Oxford, v. 39, no. 8, p. 759-769, Dec. 2003.
- JEPSEN, A.; WINTHER, J. E. Mycotic infection in oral leukoplakia. **Acta Odontol Scand**, London, v. 23, no. 3, p. 239-256, June 1965.
- KAUGARS, G. E. et al. A clinical trial of antioxidants supplements in the treatment of oral leukoplakia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v.78, no. 4, p. 462-468, Oct. 1994.
- KAUGARS, G. E. et al. Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, St. Louis, v. 81, no. 1, p. 5-14, Jan. 1996.
- KAWCZYK-KRUPKA, A. et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, Amsterdam, v. 9, no. 2, p. 148-155, June 2012.
- KHAN, M. N. et al. CO2 Laser treatment of leukoplakia of the tongue: a case report and literature review. **The Journal of Oral Laser Applications**, v. 7, no. 4, p. 255-260, winter 2007.
- KONOPKA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic therapy in dentistry. **J Dent Res**, Chicago, v. 86, no. 8, p. 694-707, Aug. 2007.
- KRAMER, I. R. et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 46, no. 4, p. 518-539, Oct. 1978.
- KÜBLER, A. et al. Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 27, no. 6, p. 466-469, Dec. 1998.
- KUMAR, A et al. How should we manage oral leukoplakia? **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v. 51, no. 5, p. 377-383, July 2013.
- 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**, Copenhagen, v. 41, no. 9, p. 682-688, Oct. 2012.
- KVAAL, S. I.; WARLOE, T. Photodynamic treatment of oral lesions. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, New York, v. 26, no. 2, p. 127-133, 2007.
- LEE, J. J. et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. **Clin Cancer Res**, Denville, v. 6, no. 5, p. 1702-1710, May 2000.
- LIM, B.; SMITH, A.; CHANDU, A. Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 68, no. 3, p. 597-601, Mar. 2010.
- LIPPMAN, S. M. et al. Fenretinide activity in retinoid-resistant oral leukoplakia. **Clin Cancer Res**, Denville, v. 12, no. 10, p. 3109-3114, May 2006.
- LIU, W. et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. **BMC Cancer**, London, v. 10, p. 685, Dec. 2010.
- LIU, W. et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. **PLoS One**, San Francisco, v. 7, no. 4, p. e34773, Apr. 2012.
- LODI, G. et al. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. **J Dent Educ**, Washington, v. 66, no. 8, p. 896-902, Aug. 2002.
- LODI, G.; PORTER, S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 37, no. 2, p. 63-69, Feb. 2008.
- LÓPEZ-JORNET, P.; CAMACHO-ALONSO, F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO(2) laser and cold knife: a randomized clinical trial. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Valencia, v. 18, no. 1, p. e38-e44, Jan. 2013.
- MALMSTRÖM, M. et al. Topical treatment of oral leukoplakia with bleomycin. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Edinburgh, v. 26, no. 6, p. 491-498, Dec. 1988.

- MELTZER, C. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: the case for laser excision. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 65, no. 2, p. 293-295, Feb. 2007.
- NAPIER, S. S.; SPEIGHT, P. M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 37, no. 1, p. 1-10, Jan. 2008.
- PANDEY, M. et al. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 37, no. 1, p. 103-109, Jan. 2001.
- PIATELLI, A. et al. bcl2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study. **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 35, no. 3, p. 314-320, May 1999.
- PIETRUSKA, M. et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, Amsterdam, v.11, no. 1, p. 34-40, Mar. 2014.
- PINDBORG, J. J. **Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa**. Berlin: Springer, 1997.
- PINHEIRO, A. L.; FRAME, J. W. Surgical management of premalignant lesions of the oral cavity with the CO2 laser. **Braz Dent J**, Ribeirão Preto, v. 7, no. 2, p. 103-108, 1996.
- PRASAD, M. et al. Liquid nitrogen cryotherapy in the management of oral lesions: a retrospective clinical study. **J Maxillofac Oral Surg**, New Delhi, v. 8, no. 1, p.40-42, Mar. 2009.
- REDDI, S. P.; SHAFER, A. T. Oral premalignant lesions: management considerations. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, Philadelphia, v. 18, no. 4, p. 425-433, Nov. 2006.
- REIBEL, J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. **Crit Rev Oral Biol Med**, Alexandria, v. 14, no. 1, p. 47-62, 2003.
- RENSTRUP, G. Occurrence of candida in oral leukoplakias. **Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol**, Copenhagen, v. 78, no. 4, p. 421-424, 1970.
- RIBEIRO, A. S. et al. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. **Int J Dent**, Cairo, v. 2010, p. 186018, 2010.
- ROODENBURG, J. L.; PANDERS, A. K.; VERMEY, A. Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, St. Louis, v. 71, no. 6, p. 670-674, June 1991.
- SAINI, R.; POH, C. F. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. **Oral Dis**, Copenhagen, v. 19, no. 5, p. 440-451, July 2013.
- SAITO, T. et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 30, no. 1, p. 49-53, Feb. 2001.
- SANKARANARAYANAN, R. et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. **Oral Oncology**, Oxford, v. 33, no. 4, 231-236, July 1997.
- SCARDINA, G.A. et al. Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: Is management still up to date and effective? **Methods Find Exp Clin Pharmacol**, New York, v. 28, no. 2, p. 115-119, Mar. 2006.
- SHAFIRSTEIN, G. et al. Using 5-Aminolevulinic acid and pulsed dye laser for photodynamic treatment of oral leukoplakia. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, Chicago, v. 137, no. 11, p. 1117-1123, Nov. 2011.
- SCHEIFELE, C.; REICHART, P. A.; DIETRICH, T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. **Oral Oncol**, Oxford, v. 39, no. 6, p. 619-625, Sept. 2003.
- SCHWARZ, F. et al. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO2- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. **Lasers Surg Med**, New York, v. 37, no. 1, p. 29-36, July 2005.
- SHAH, J. P. et al. Effect of retinoids on oral leukoplakia. **Am J Surg**, New York, v. 146, no. 4, p. 466-470, Oct 1983.
- SIERÓN, A. et al. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 32, no. 6, p. 330-336, July 2003.
- SILVERMAN JR, S.; GORSKY, M.; LOZADA, F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. **Cancer**, v. 53, no. 3, 563-568, 1984.
- SITHEEQUE, M. A.; SAMARANAYAKE, L. P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). **Crit Rev Oral Biol Med**, Alexandria, v. 14, no. 4, p. 253-267, 2003.
- THOMSON, P. J.; WYLIE, J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 31, no. 2, p. 145-153, Apr. 2002.
- TOMA, S. et al. Treatment of oral leukoplakia with beta-carotene. **Oncology**, Basel, v. 49, no. 2, p. 77-81, 1992a.
- TOMA, S. et al. Progressive 13-cis-retinoic acid dosage in the treatment of oral leukoplakia. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, Oxford, v. 28B, no. 2, p. 121-123, Oct 1992b.
- TRADATI, N. et al. Successful topical treatment of oral lichen planus and leukoplakias with fenretinida. **Cancer Letters**, Amsterdam, v. 76, no. 2-3, p 109-111, Jan. 1994.
- TRADATI, N. et al. Oral leukoplakias: to treat or not? **Oral Oncol**, Amsterdam, v. 33, no. 5, p. 317-321, Sept. 1997.
- TSAI, J. C. et al. Photodynamic Therapy of oral dysplasia with topical 5-aminolevulinic acid and light-emitting diode array. **Lasers Surg Med**, New York, v. 34, no. 1, p. 18-24, 2004.
- van der HEM, P. S. et al. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. **Oral Oncol**, Oxford, v. 41, no. 1, p. 31-37, Jan. 2005.
- van der WAAL, I. et al. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. **Oral Oncol**, Oxford, v. 33, no. 5, p. 291-301, Sept. 1997.
- van der WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. **Oral Oncol**, Oxford, v. 45, no. 4-5, p. 317-323, Apr./May 2009.

VLADIMIROV, B. S.; SCHIODT, M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. **Int J Oral Maxillofac Surg**, Copenhagen, v. 38, no. 11, p. 1188-1193, Nov. 2009.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **J Oral Pathol Med**, Copenhagen, v. 37, no. 3, p. 127-133, Mar. 2008.

WILLIAM, W. N., JR. et al. High-dose fenretinide in oral leukoplakia. **Cancer Prev Res (Phila)**, Philadelphia, v. 2, no. 1, p. 22-26, Jan. 2009.

WONG, F.; EPSTEIN, J.; MILLNER, A. Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin. A pilot study. **Cancer**, New York, v. 64, no. 2, p. 361-365, July 1989.

WONG, S. J. et al. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. **Oral Oncol**, Oxford, v. 49, no. 9, p. 970-976, Sept. 2013.

YANG, S. W. et al. Treatment outcome of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser--emphasis on the factors affecting recurrence. **J Oral Maxillofac Surg**, Philadelphia, v. 69, no. 6, p. e78-87, June 2011.

YU, C. H. et al. Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light. **Lasers Surg Med**, New York, v. 41, no. 9, p. 628-633, Nov. 2009.