

LESÕES CANCERIZÁVEIS DA MUCOSA ORAL

Premalignant lesions of the oral cavity

LUCIANO LAURIA DIB¹ MARCOS MARTINS CURI² RICARDO SALGADO DE SOUZA³

Lesão cancerizável é definida como uma alteração tecidual que pode levar ou não ao aparecimento de uma neoplasia maligna. No presente trabalho os autores descrevem lesões relativamente comuns na cavidade oral que apresentam relação com o carcinoma espinocelular e enfatizam a importância do cirurgião-dentista no conhecimento das lesões cancerizáveis, utilizando métodos de prevenção e na realização do diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular.

Unitermos: Lesões cancerizáveis - câncer de boca.

Keywords: Premalignant lesions - oral cancer.

Trabalho realizado no Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente.

1 - Chefe do Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo.

2 - Titular do Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo.

3 - Ex-Residente do Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo.

Introdução

O carcinoma espinocelular representa 95% das neoplasias malignas que acometem a boca e aproximadamente 8% de todas as neoplasias que afetam o sexo masculino no Brasil (24).

Um dos principais fatores que afetam o prognóstico é o diagnóstico em fases avançadas (7, 8, 25). Diversos estudos realizados no Brasil apontam que somente 15% dos casos são diagnosticados em estágio inicial e que praticamente 50% dos pacientes já apresentam metástase regional no momento do diagnóstico, fatos que reduzem em muito a perspectiva de sobrevivência dos pacientes (7).

Estes aspectos reforçam a participação dos profissionais de saúde em geral e principalmente dos cirurgiões-dentistas (CD) quanto a dois aspectos: prevenção e detecção precoce do câncer bucal. Enfatizamos a participação dos cirurgiões-dentistas, pois estes profissionais têm a oportunidade de realizar exames periódicos em pacientes ainda assintomáticos durante o tratamento odontológico de rotina. Sabendo-se que

Endereço para correspondência: Dr. Luciano Lauria Dib - Depto de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - Liberdade - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

nas fases iniciais o câncer não produz sintomas importantes, cabe ao CD a responsabilidade de identificação de possíveis lesões precursoras ou já malignas.

No que se refere à prevenção, os principais aspectos são os de eliminação dos fatores de risco mais significativos - fumo e álcool - além de exposição solar intensa, fatores irritativos locais, traumatismos crônicos, e de cuidados com alimentação e higiene oral.

Quanto à detecção precoce, é fundamental um rigoroso programa de informação à população para procurar atendimento ao menor sintoma, além de realizar consultas periódicas ao cirurgião-dentista, que por sua vez deve estar preparado técnica e cientificamente para identificar precocemente lesões da cavidade oral. Nesse sentido é muito importante que os profissionais estejam preparados para distinguir e saber como proceder quando da identificação de lesões orais, principalmente aquelas que apresentem uma maior relação com o câncer bucal.

Leucoplasia

A Organização Mundial de Saúde (OMS), define o termo leucoplasia como uma lesão de coloração branca, plana ou elevada, lisa ou rugosa, que não se destaca após raspagem, que não regride após a eliminação de possíveis fatores causais e que histologicamente não pode ser classificada como nenhuma outra doença (19).

Esta definição não explana quanto às características histológicas de agressividade da lesão, sendo que na literatura ao longo dos anos numerosos autores relataram diferentes índices de transformação maligna, variando de 0,13% (31) a 17,5% (32) dos casos. Esta diversidade de resultados em nada contribui para a compreensão do comportamento biológico da lesão, fazendo com que se aumente o estigma em torno dela e de seu real potencial de cancerização.

Talvez seria mais apropriado abandonar o uso da expressão leucoplasia, passando a designar apenas no sentido clínico de lesão branca, estabelecendo-se o prognóstico e conduta de acordo com uma série de variáveis, como sexo, idade, localização, fatores etiológicos, comportamento clínico, extensão e as características histopatológicas de cada caso.

Clinicamente as lesões brancas podem apresentar-se como manchas ou placas, de coloração homogênea ou não, lisas, rugosas ou até verrucosas, ocupando pequenas ou grandes áreas da mucosa oral (figura 1).

As áreas mais afetadas são lábio, língua, assoalho bucal, mucosa jugal, sendo que as lesões de borda de língua e assoalho bucal têm um maior significado clínico, sendo consideradas áreas de alto risco, principalmente porque apresentam uma maior incidência do carcinoma espinocelular (2, 20).

A coloração pode variar desde o branco total até um padrão mais acinzentado, porém quando apresentam associações com áreas avermelhadas, muitas vezes já exibem características histopatológicas muito agressivas, podendo caracterizar um carcinoma "in situ" ou até mesmo um carcinoma invasivo.

A identificação de possíveis fatores etiológicos é muito importante, sendo que os mais comumente relacionados são: fumo, álcool, fatores irritativos crônicos como próteses e dentes desajustados, além de algumas condições sistêmicas. Dentre as condições sistêmicas são relatadas na literatura as carências alimentares, hipovitaminoses, anemias, alterações hormonais, Aids e sífilis (12, 27). Após a detecção de uma lesão branca, a primeira conduta a ser tomada é a suspensão dos possíveis fatores relacionados ao seu aparecimento, aguardando-se por um pequeno espaço de tempo a regressão da lesão. Caso não ocorra esta regressão a conduta clínica a ser tomada é a realização de uma biópsia.

A experiência clínica demonstra que muitas vezes aquelas lesões que surgem em pacientes que não fumam ou bebem e que também não apresentam fatores traumáticos evidentes evoluem de forma clínica mais agressiva, talvez por características genéticas ou imunológicas ainda hoje desconhecidas (32).

No que se refere aos aspectos histopatológicos encontrados em lesões brancas, há uma diversidade muito grande de características, desde hiperqueratose, acantose, papilomatose, até diversos graus de atipia epitelial ou mesmo carcinoma in situ.

Esta multiplicidade de aspectos histológicos aumenta a importância da conduta clínica, uma vez que a definição do tratamento envolve também a própria definição do risco de transformação maligna. Este risco evidentemente é maior em casos que apresentem sinais de atipia epitelial mais intensa.



Figura 1 - Lesão branca (leucoplasia), em forma de placa homogênea localizada em borda de língua, de paciente não-fumante do sexo feminino.

muito embora em algumas situações se observa o aparecimento de carcinoma em lesões com resultados anteriores de hiperqueratose ou acantose.

A conduta clínica, portanto, deve ser muito criteriosa, a começar pela realização de biópsias, que sempre que possível devem ser excisionais e, quando incisionais, devem selecionar áreas mais representativas da natureza da lesão. A coloração com o azul de toluidina é um dos métodos utilizados por alguns autores para selecionar a área de biópsia. Através deste método, procura-se identificar áreas de maior atividade celular, usando-se este corante biológico que tem afinidade com o DNA celular. No entanto, há muitos falsos-positivos, uma vez que áreas de úlceras, fissuras ou queratinizadas são costumeiramente marcadas sem apresentar sinais de atipia (3).

Cabe à experiência clínica de cada profissional avaliar cada caso e discernir sobre o local de biópsia ou sobre o uso deste corante. Vale a pena ressaltar que áreas avermelhadas ou com ulcerações devem obrigatoriamente ser incluídas na peça biopsiada e que o conceito de biópsia à margem deve ser desprezado, fato que a margem normalmente não é o local mais significativo destas lesões.

A interação entre o clínico e o patologista deve ser próxima, cabendo a este último informar descritivamente todas as características histopatológicas que possam contribuir para a definição do tratamento.

O tratamento deve ser preferencialmente cirúrgico, com remoção completa das lesões e exame histopatológico de toda a peça. Uma das modalidades empregadas atualmente é a ressecção com laser de CO₂ (29, 30), que apresenta bons resultados quanto à cicatrização do local, tornando-se quase imperceptível a diferença entre a aparência de uma mucosa tratada com laser de CO₂ e de uma mucosa normal. Esta modalidade de tratamento apresenta como desvantagem o fato de não permitir um exame histológico da lesão.

Em muitas situações, devido à extensão das lesões, não é possível removê-las completamente em um único tempo cirúrgico, sendo então recomendado que sejam realizadas diversas biópsias incisionais em diferentes pontos da lesão, com a intenção de se "mapear" a sua agressividade histológica, passando a fazer a ressecção das áreas mais agressivas.

Outros tratamentos cirúrgicos como a crioterapia ou eletrofulguração são realizados por diferentes autores, mas apresentam a desvantagem de inviabilizar o exame histopatológico adequado (33).

Não raro ocorre a recorrência da lesão no mesmo local da ressecção anterior, aumentando a importância do rigoroso acompanhamento clínico por longos períodos.

Numerosos tratamentos clínicos são tentados para eliminar ou prevenir o aparecimento destas lesões, sendo que atualmente são mais utilizadas a administração de suplementos

antioxidantes (16, 17) e do ácido retinóico (22). Os resultados da literatura ainda são muito variáveis, sendo que frequentemente há a recidiva do quadro quando da parada da administração da droga e a presença de diversos efeitos colaterais, fazendo com que o real valor deste tratamento ainda seja questionado.

Finalizando, reforçamos dois pontos:

O primeiro é sobre a necessidade de criterioso exame clínico para identificar estas e outras lesões, cabendo o diagnóstico, tratamento e controle a profissionais experientados e que conheçam a diversidade de aspectos, tanto clínicos como histológicos deste grupo de lesões.

O segundo ponto refere-se ao próprio significado clínico do risco de desenvolvimento de câncer, uma vez que o aparecimento de uma leucoplasia pode ser apenas um indicativo de que "algo não vai bem" com o paciente e que este apresenta um certo risco aumentado de desenvolver câncer bucal, que necessariamente não precisa ser na área leucoplásica, podendo ocorrer em outras regiões da mucosa das vias aerodigestivas superiores.

Eritroplasia

Da mesma forma que o termo leucoplasia, este determina apenas a presença de lesão avermelhada, sem características inflamatórias, da mucosa bucal.

São lesões de significado clínico ainda mais complexos que as leucoplasias, pois na maioria das vezes já exibem padrões histopatológicos de atipia epitelial intensa, sendo não rara a presença de carcinoma "in situ" ou já invasivo (1, 23).

Os fatores associados ao aparecimento da lesão são na maior parte dos casos os mesmos relacionados com o câncer bucal, prioritariamente fumo e uso de álcool de forma crônica (26).

Os aspectos clínicos mais frequentes são os de manchas

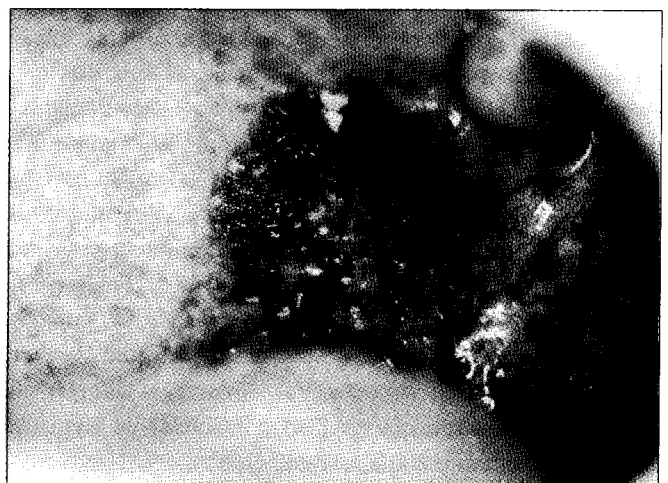


Figura 2 - Eritroplasia em palato mole. A biópsia revelou áreas de carcinoma "in situ".



Figura 3 - Queilite actínica, exibindo no lado direito transformação maligna para carcinoma espinocelular.

avermelhadas, sem sinais inflamatórios e que podem medir desde poucos milímetros até vários centímetros. Podem estar localizadas em quaisquer regiões da boca (figura 2), sendo os locais mais frequentes a borda lingual, assoalho bucal e palato mole (26).

O diagnóstico se dá pela somatória dos dados clínicos e características histopatológicas encontradas em biópsias. Estas características histológicas variam, mas comumente são representadas por atrofia epitelial, com graus de atipia do epitélio desde discretos até severos, ou já exibindo sinais de carcinoma "in situ" (1). Não raras vezes o aspecto clínico eritoplásico já apresenta diagnóstico histológico de carcinoma espinocelular (23).

O tratamento deve ser cirúrgico, com ressecção completa da lesão, variando a margem de segurança de acordo com o grau histológico encontrado em biópsia prévia. O uso do laser a CO₂ também é um recurso de valia na exérese destas lesões, porém deve-se ressaltar a necessidade de se obter material para uma boa avaliação histopatológica (33).

De uma forma ainda mais significativa que as lesões brancas, a identificação de uma lesão eritoplásica evidencia um sério potencial de risco de transformação maligna, fazendo-se necessário o estabelecimento de medidas terapêuticas e preventivas, como suspensão dos hábitos de fumar e consumir bebidas alcoólicas, além de um rigoroso acompanhamento clínico para identificação de possíveis outras lesões ou recidivas locais. O tratamento cirúrgico é de primeira escolha.

Queilite actínica

Esta entidade é representada por alterações do lábio, principalmente inferior, devido à exposição contínua e prolongada à luz solar. O quadro está diretamente relacionado à população de pele clara, com menor resistência aos raios solares,

cujas profissão ou atividade é desenvolvida com intensa exposição solar, como por exemplo os trabalhadores rurais (5).

Os aspectos clínicos são freqüentemente representados por manchas ou placas brancas ou avermelhadas, podendo exibir áreas ulceradas ou descamativas, com sinais de ressecamento. Algumas vezes ocupam toda a extensão do lábio, sendo muito mais freqüente o acometimento do lábio inferior (pelo direcionamento dos raios solares), podendo também serem restritas a pequenas porções do vermelhão labial (figura 3).

Os sintomas podem ser dificuldade de mobilidade labial, secura, ardor, queimação, sendo que algumas vezes podem ocorrer sangramentos espontâneos, em função de áreas ulceradas.

O quadro histopatológico exhibe diversos aspectos, sendo os mais comuns representados por áreas de atrofia epitelial, hiperqueratose, atipia epitelial desde discreta até intensa, sendo que a lâmina própria exhibe costumeiramente colagenização e áreas de degeneração basofílica, com diversos graus de reação linfoplasmocitária (5).

Quando do diagnóstico de um caso de queilite actínica, o primeiro passo é recomendar o uso de protetores solares no lábio, além de reduzir a exposição solar e uso de chapéus, aguardando-se a evolução com possível regressão da lesão, que deve ocorrer em curto espaço de tempo. É importante ressaltar que, muito embora o diagnóstico clínico seja relativamente fácil de ser executado, é necessária a realização de biópsia incisiva para se avaliar o grau de modificações histológicas presentes no caso.

No entanto, em função de alterações epiteliais presentes, muitas vezes não ocorre a regressão da lesão, persistindo-se os sinais e sintomas clínicos, sendo nestes casos recomendada a ressecção cirúrgica de toda a área afetada, causando em determinadas situações a necessidade de realização de vermelhectomia labial.

O risco de transformação maligna é evidente, podendo alcançar 20% dos casos (5), principalmente se mantida a exposição solar intensa, uma vez que a ocorrência de carcinomas espinocelulares do lábio também está relacionada com a exposição actínica.

Após a ressecção cirúrgica, o paciente deve ser criteriosamente acompanhado e orientado, com a finalidade de se identificar precocemente possíveis recidivas ou transformações malignas.

Líquen plano

É uma doença mucocutânea, de origem auto-imune, que acomete preferencialmente adultos após a quinta década e cujo aparecimento apresenta relação com distúrbios de ordem emocional. O líquen plano apresenta basicamente dois



Figura 4 - Aspecto característico da forma reticular ceratótica do líquen plano em mucosa jugal.



Figura 5 - Hiperplasia fibrosa inflamatória localizada em região de fundo de sulco associada a prótese total mal adaptada.

tipos básicos de manifestações clínicas orais, uma forma queratótica e uma não-queratótica (14).

As lesões que se apresentam queratóticas exibem diversos aspectos, sendo o mais comum a forma reticular (figura 4), caracterizada por estrias brancas que se entrelaçam, dispondo-se costumeiramente de forma bilateral e simétrica em mucosas jugais, gengiva, palato, língua, etc. Outros arranjos bizarros podem acontecer, com linhas brancas de aspecto circinado, serpiginoso ou mesmo puntiforme. Comumente as lesões queratóticas são assintomáticas, sendo percebidas em exames de rotina ou acidentalmente pelo paciente.

O grupo de lesões não-queratóticas apresenta-se de forma atrófica, erosiva ou bolhosa. A forma atrófica exhibe áreas avermelhadas que se localizam principalmente na língua e que comumente causam sintomatologia dolorosa, ardor e queimação durante a alimentação.

A forma erosiva (figura 5) é representada por áreas descamativas que expõem um leito avermelhado, muitas vezes sangrante, recobertos por pseudomembrana acinzentada e que são muito sensíveis durante a alimentação ou espontaneamente. Afetam preferencialmente mucosa jugal, língua e gengivas, sendo que neste caso são denominadas genericamente de gengivite descamativa. Já a forma bolhosa é a menos comum, sendo caracterizada pela presença de vesículas ou bolhas e que também exibem sintomatologia dolorosa. Quando da identificação de lesões com este aspecto erosivo ou bolhoso é muito importante estabelecer-se o diagnóstico diferencial com lesões vesicobolhosas, como pênfigo vulgar e penfigóide benigno de mucosas, que podem apresentar quadro clínico bastante semelhante, sendo distinguidas somente por meio de biópsia.

Há ainda alguma controvérsia sobre o risco de transformação maligna dessas lesões (9), porém esporadicamente têm sido relatados alguns casos na literatura (11, 13, 18, 34) su-

gerindo esta transformação, podendo variar entre 0,3% a 3% dos casos (15).

Existem duas condições que geram alguma confusão diagnóstica com o líquen plano. Uma delas é clínica, tratando-se de lesões brancas muito similares ao aspecto de líquen, mas que histopatologicamente, além de não exibirem os requisitos para serem classificadas como líquen plano, exibem acentuada atipia epitelial, sendo denominadas de “reações liquenóides”. Em função do variado grau de atipia epitelial, estas lesões apresentam algum risco de transformação maligna (9, 21).

Uma outra condição é histopatológica, referindo-se às degenerações liquenóides comumente encontradas em carcinomas espinocelulares e que são caracterizadas por perda de nitidez da camada de células basais do epitélio, fazendo com que algumas vezes o patologista suspeite de transformação maligna de um líquen preexistente (9).

No entanto, atualmente a literatura separa muito bem estas duas situações, reduzindo significativamente o risco de um líquen plano realmente confirmado histologicamente transformar-se em carcinoma (9, 34).

O tratamento recomendado varia de acordo com a severidade dos sintomas ou aspectos clínicos. Comumente as formas queratóticas não necessitam tratamento, sendo de grande valia a correta orientação ao paciente sobre a natureza da lesão e seu significado clínico, sendo que muitas vezes ocorre remissão do quadro clínico após a tranquilização do paciente.

Nas formas erosivas, em que a sintomatologia é maior, o uso de corticóides é a terapêutica indicada, produzindo bons resultados com desaparecimento das lesões, que no entanto podem reaparecer após interrompido o uso dos medicamentos.

O controle clínico deve ser sistemático e modificações do

quadro clínico devem ser imediatamente esclarecidas com novas biópsias. Um fato importante a se destacar é que em se tratando de pacientes com estresse emocional importante e com alterações do quadro imunológico, existe um risco latente de aparecimento de câncer, independentemente das áreas de líquen plano.

Hiperplasia fibrosa inflamatória

Um grupo de lesões que ao longo dos anos gerou muita controvérsia sobre seu significado quanto à transformação maligna é aquele causado por traumatismos crônicos de próteses dentais ou dentes desajustados.

Muitos autores procuram mostrar evidências de que o trauma crônico em determinada região oral seja o responsável pelo aparecimento de um carcinoma, enquanto outros atestam que estes tipos de traumas não apresentam correlação com a malignização de determinadas lesões (4).

A hiperplasia fibrosa inflamatória (HFI) é uma lesão proliferativa com estímulo inflamatório, que freqüentemente surge em áreas traumatizadas cronicamente por próteses totais ou parciais, que apresentam bordas sobreestendidas ou movimentos por má adaptação (figura 6), ou ainda devido às antigas câmaras de sucção, colocadas no palato das próteses para supostamente aumentar a retenção (3).

Histologicamente estas lesões são caracterizadas por proliferação fibroblástica, de permeio a fibras colágenas e variado componente linfoplasmocitário. O revestimento epitelial é na maioria das vezes normal, sem sinais de atipias celulares (6).

Em função destas características histológicas que se repetem sistematicamente, o risco de transformação maligna já estaria parcialmente descartado, uma vez que a lesão é de origem mesenquimal e o carcinoma é epitelial, mas além disso outro fato importante a se destacar é a falta de proporcionalidade entre o número muito grande de lesões diagnosticadas como HFI e a raridade de casos de associação entre um carcinoma e uma área de HFI.

Parece-nos que quando esta associação está presente seja apenas coincidência. O risco real de transformação maligna destas lesões é mínimo, muito embora o traumatismo crônico possa ter algum papel na carcinogênese, principalmente quando associado a outros agentes comprovadamente cancerígenos, como fumo e álcool.

O tratamento é cirúrgico, seguido da confecção de uma nova prótese ou correção da antiga, a fim de prevenir o aparecimento de uma nova HFI. Já na HFI causada por câmara de sucção pode ser realizado o preenchimento desta com materiais resinosos ou de moldagem como a pasta de óxido de zinco e eugenol, na tentativa de diminuir o tamanho da lesão, facilitando sua remoção cirúrgica.

Summary

Premalignant lesion is defined as a tissue alteration that might or might not lead to a malignant neoplasm. In this study, the authors describe relatively common lesions of the oral cavity that show its relation to squamous cell carcinoma and emphasize the importance of the dentist's knowledge of premalignant lesion, by utilizing prevention methods and by making early diagnosis of squamous cell carcinoma.

Referências bibliográficas

- 1 - AMAGASA, T. et al. - *A study of clinical characteristics and treatment of oral carcinoma in situ*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 60:50-5, 1985.
- 2 - BÁNÓCZY, J.; CSIBA, A. - *Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 42:766-74, 1976.
- 3 - BARRELLIER, P. et al. - *The use of toluidine blue in the diagnoses of the neoplastic lesions of the oral cavity*. Rev Stomatol Chir Maxillofac., 94:51-4, 1993.
- 4 - BUDTZ-JORGENSEN, E. - *Oral mucosal lesions associated with the wearing of removable dentures*. J Oral Pathol., 10:65-80, 1981.
- 5 - CATALDO, E.; DOKU, H. C. - *Solar cheilitis*. J Dermatol Surg Oncol., 7:989-95, 1981.
- 6 - CUTRIGHT, D. E. - *The histopathologic findings in 583 cases of epulis fissuratum*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 37:401-11, 1974.
- 7 - DIB, L. L. et al. - *Determinantes de sobrevida em câncer de boca: fatores sociodemográficos e anatômicos*. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço, 14:1-9, 1990.
- 8 - DIB, L. L. et al. - *Fatores prognósticos em carcinoma de borda de língua: análise clínica e histopatológica*. Acta Oncol Bras., 14:88-93, 1994.
- 9 - EISSENBERG, E. - *Lichen planus and oral cancer. Is there a connection between the two?* JADA, 123:104-8, 1992.
- 10 - FRANCO, E. L. et al. - *Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer*. J Clin Epidemiol., 46:37-46, 1993.
- 11 - GAWKRODGER, D. J.; STEPHENSON, T. J.; THOMAS, S. E. - *Squamous cell carcinoma complicating lichen planus: a clinicopathological study of three cases*. Dermatology, 188:36-9, 1994.
- 12 - GRINSPAN, D. - *Enfermedades propias de las mucosas*. In: ____ - *Enfermedades de la boca*. Buenos Aires, Mundi, pg. 1464-517, 1973.
- 13 - HELM, T. N. et al. - *Lichen planus associated with neoplasia: a cell-mediated immune response to tumor antigens?* J Am Acad Dermatol., 30:219-24, 1994.
- 14 - JOHN G. B. - *Lichen planus and lichenoid lesions of the oral cavity*. Ann Otol Rhinol Laryngol., 103:495-97, 1994.
- 15 - KAPLAN, K.; BARNES, L. - *Oral lichen planus and squamous carcinoma*. Arch Otolaryngol., 111:543-7, 1985.
- 16 - KAUGARS, G. E. et al. - *Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 81:5-14, 1996.
- 17 - KAUGARS, G. E. et al. - *A clinical trial of antioxidant supplements in the treatment of oral leukoplakia*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 78:462-8, 1994.

- 18 - KATZ, R. W.; BRAHIM, J. S.; TRAVIS, W. D. - *Oral squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing lichen planus*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 70:282-5, 1990.
- 19 - KRAMER, I. R. H. et al. - *Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 46:518-39, 1978.
- 20 - KRAMER, I. R. H. et al. - *The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis*. Br Dent J., 144:171-80, 1978.
- 21 - KRUTCHKOFF, D. J.; EISENBERG, E. - *Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 30:308-15, 1985.
- 22 - LIPPMAN, S. M. et al. - *Comparison of low dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis*. N Engl J Med., 328:15-20, 1990.
- 23 - LUMERMAN, H. et al. - *Oral epithelial and the development of invasive squamous cell carcinoma*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 79:321-9, 1995.
- 24 - Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer; Programa de Oncologia. - *Registro Nacional de Patologia Tumoral: diagnóstico de câncer - Brasil - 1981- 1985*. Rio de Janeiro, Programa de Oncologia, 1991.
- 25 - MOORE, C. et al. - *Evaluation of size in prognosis of oral cancer*. Cancer, 58:158-62, 1986.
- 26 - NEVILLE, B. W. et al. - *Epithelial pathology*. In: _____ - Oral & maxillofacial pathology. Philadelphia, W. B. Saunders, pg. 259-312, 1995.
- 27 - PILLAI, K. G. et al. - *Oral leukoplakia*. J Canadian Dent Ass., 53:545-50, 1987.
- 28 - ROBERTSON, W. D.; WRAY, D. - *Immunohistochemical study of oral keratoses including lichen planus*. J Oral Pathol Med., 22:180-2, 1993.
- 29 - ROODENBURG, J. L. N.; PANDERS, A. K.; VERMEY, A. - *Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia*. Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 71:670-4, 1991.
- 30 - SILVERMAN, S.; CHU, F. W. K.; DEDO, H. H. - *CO₂ laser treatment of oral leukoplakia*. Laryngoscope, 98:125-30, 1988.
- 31 - SILVERMAN, S. et al. - *Malignant transformation and natural history of oral in 57.518 industrial workers of gujarat, India*. Cancer, 38:1790-5, 1976.
- 32 - SILVERMAN, S.; GORSKY, M.; LOZADA, F. - *Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up of 257 patients*. Cancer, 58: 563-8, 1984.
- 33 - VEDTOFTE, P. et al. - *Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa*. Int J Oral Maxillofac. Surg., 16:656-64, 1987.
- 34 - VOÛTE, A. B. E. et al. - *Possible premalignant character of oral lichen planus*. J Oral Pathol Med., 21:326-9, 1992.