

**CARCINOMA ESPINOCELULAR EM LEUCOPLASIA
VERRUCOSA PROLIFERATIVA: RELATO DE CASO
E REVISÃO DA LITERATURA**

*SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN PROLIFERATIVE VERRUCOUS
LEUKOPLAKIA: REPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE*

Ramalho, Luciana Maria Pedreira*
Reis, Sílvia Regina Almeida**
Aquino, Flávia Caló de***
Góes, Caroline****
Damis, Lúcio F. T.*****

RESUMO

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma lesão cancerizável caracterizada por comportamento biológico mais agressivo e maior risco de malignização que as leucoplasias bucais. O diagnóstico da LVP deve ser feito pela combinação de achados clínicos e microscópicos e o acompanhamento dos pacientes deve ser rigoroso envolvendo a remoção de fatores de risco como o tabaco e o álcool e biópsias de controle, que podem ser realizadas quando ocorrerem mudanças nos sinais e sintomas. Este trabalho revisa a literatura sobre LVP e relata um caso de carcinoma espinocelular originado de leucoplasia verrucosa proliferativa, enfatizando os aspectos clínicos e histopatológico bem como a importância do acompanhamento rigoroso do paciente e de exames complementares como o azul de toluidina.

UNITERMOS: leucoplasia bucal; carcinoma espinocelular; transformação celular neoplásica; azul de toluidina.

SUMMARY

Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL) is a premalignant lesion that shows an aggressive biological behavior and high risk of malignization then oral leukoplakias. The diagnosis is made by a combination of both clinical and microscopic findings and the follow up of suffers has to be rigorous involving the removal of risk factors such as tobacco and alcohol and follow-up biopsies can be carried out when changes in signs or symptoms occur. This study makes a review about PVL and reports a case of squamous cell carcinoma arising from a proliferative verrucous leukoplakia, empathizing both clinical and histopathological aspects as well as the importance of careful follow-up and complementary exams such as toluidine blue dye.

UNITERMS: oral leukoplakia; squamous cell carcinoma; neoplastic cell transformation; toluidine blue.

* Doutora em Estomatologia pela PUCRS. Professora do Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada da UFBA.

** Doutora em Patologia Oral (Universidade Livre de Berlim). Professora do Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada da UFBA.

*** Mestre em Clínica Odontológica pela UFBA. Doutoranda em Patologia na USP.

**** Mestranda em Clínica Odontológica na UFBA.

***** Doutor em Clínica Odontológica – Periodontia pela UNICAMP. Professor de Periodontia na FTC.

INTRODUÇÃO

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma forma única de leucoplasia oral caracterizada pelo comportamento biológico mais agressivo e maior risco de malignização, com a taxa de transformação maligna estimada em 60-100% (Zakrzewska et al.,¹⁵ 1996; Silverman et al., 1997¹³; Batsakis et al.,³ 1999; Bagán et al.,¹ 2003; Bagán et al.,² 2004). A LVP foi primeiramente descrita em 1985 por Hansen et al., como uma entidade de etiologia desconhecida, sendo que o Vírus do Papiloma Humano (HPV) parece desempenhar um importante papel na etiopatogênese, enquanto que os fatores de risco para o câncer oral, como o tabaco e o álcool, parecem não exibir qualquer associação (Ghazali et al.,⁷ 2002; Bagán et al.,² 2004). Entretanto, alguns autores afirmam que o tabaco pode relacionar-se com o desenvolvimento da LVP (Zakrzewska et al.,¹⁵ 1996; Gopalakrishnan et al.,⁸ 1997).

A LVP ocorre predominantemente em pacientes do sexo feminino na proporção de 4:1, com idade média de 62 anos, sendo a gengiva e mucosa alveolar sítios de predileção (Silverman et al.,¹³ 1997; Bagán et al.,¹ 2003; Vigliante et al.,¹⁴ 2003). O diagnóstico da LVP deve ser feito pela combinação de achados clínicos e microscópicos (Fettig et al.,⁶ 2000; Ghazali et al.,⁷ 2002). A lesão apresenta um crescimento lento e progressivo, iniciando-se como uma simples hiperqueratose até atingir aspecto difuso, multifocal e exofítico, sendo assim, descrita como uma lesão persistente, contínua e não reversível. Por causa da sua apresentação multifocal, várias biópsias podem ser necessárias para excluir o diagnóstico de carcinoma espinocelular invasivo. É reconhecido que a LVP comporta-se de uma maneira mais agressiva do que qualquer outra forma de leucoplasia (Gopalakrishnan et al.,⁸ 1997; Batsakis et al.,³ 1999).

A análise histopatológica de lesões com diagnóstico clínico de LVP pode levar diagnósticos diferentes, desde hiperplasia verrucosa com graus variados de displasia epitelial, até carcinoma verrucoso ou carcinoma espinocelular (Ghazali et al.,⁷ 2002), a depender da época em que a biópsia foi realizada durante o curso clínico da doença (Vigliante et al.,¹⁴ 2003). Foram sugeridos quatro estágios histológicos intermediários da leucoplasia verrucosa proliferativa: leucoplasia clínica sem displasia epitelial, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso e carcinoma espinocelular convencional (Batsakis et al.,³ 1999). Desta forma, a LVP

não apresentaria características histopatológicas definidas, devendo apenas ser usada como descrição clínica. Já o diagnóstico de hiperplasia verrucosa deve apenas ser histopatológico. A diferenciação clínica entre ambas precisa ainda ser mais bem definida. Embora a hiperplasia verrucosa possa ser um componente histológico do quadro evolutivo da LVP, não é exclusiva desta, por não estar confinada apenas à cavidade oral, podendo ser encontrada também no trato nasossinusal e na laringe (Batsakis et al.,³ 1999).

Como a lesão de LVP apresenta uma alta taxa de recorrência, sendo tipicamente resistente a todas as modalidades de tratamento, o plano de tratamento para as lesões difusas e multifocais torna-se difícil e permanece em discussão. Acredita-se que tais lesões deveriam ser tratadas agressivamente e com acompanhamento clínico por um longo período (Silverman et al.,¹³ 1997; Fettig et al.,⁶ 2000; Ghazali et al.,⁷ 2002; Vigliante et al.,¹⁴ 2003). Porém a excisão total é raramente possível devido à extensa disposição na cavidade oral e tratamentos adjuvantes como a radio e a quimioterapia não parecem ser efetivas (Batsakis et al.,³ 1999).

Sendo assim, a detecção precoce de lesões cancerizáveis orais deve ser realizada através de um exame clínico cuidadoso e acompanhamento de pacientes submetidos a fatores de risco. A biópsia de controle deve ser realizada quando ocorrerem mudanças nos sinais e sintomas. O acompanhamento clínico dos pacientes através da citologia esfoliativa e marcação com azul de toluidina são exames complementares úteis para a avaliação clínica.

A coloração com o azul de toluidina tem sido utilizada para auxiliar na identificação de displasias epiteliais e carcinomas espinocelulares na sua fase inicial. Além disso, o seu uso facilita a decisão de quando e onde realizar a biópsia na mucosa oral (Rocha et al.,¹¹ 1996; Onofre et al.,¹⁰ 2001; Epstein et al.,⁵ 2003; Bsoul et al.,⁴ 2005; Kujan et al.,⁹ 2005). Este corante tem afinidade por material nuclear com alto conteúdo de DNA ou RNA, portanto apresenta uma concentração seletiva em células epiteliais displásicas ou malignas, facilitando a escolha do sítio mais suspeito de alterações celulares atípicas (Rocha et al.,¹¹ 1996; Bsoul et al.,⁴ 2005). No estudo de Rocha et al.,¹¹ (1996), ocorreu marcação com o azul de toluidina em todos os casos de displasias epiteliais e carcinomas, não existindo resultados falso-negativos.

Os pacientes também devem ser orientados a eliminar os mais importantes fatores de risco para o câncer oral (tabaco e álcool) e a relatar de maneira oportuna qualquer alteração nos sinais e sintomas das lesões cancerizáveis (Schoelch et al.,¹² 1999).

CASO CLÍNICO

A paciente M.R.S., 67 anos de idade, sexo feminino compareceu ao Serviço de Estomatologia queixando-se de “coceira e queimação na gengiva”. A paciente relatou que há aproximadamente 40 anos percebeu uma mancha branca na gengiva. Desde então observou o aumento da lesão e o envolvimento de outros sítios anatômicos, relatou que nos últimos dois anos submeteu-se a dois procedimentos de biópsia incisional cujos laudos foram de hiperplasia pseudoepiteliomatosa e hiperplasia verrucosa. A paciente era tabagista há mais de 40 anos tendo interrompido o hábito há 1 ano e costumava esfregar tabaco na mucosa oral. O exame extra-oral loco regional não demonstrou a presença de alterações. Ao exame físico intra-oral observou-se a presença de placas brancas envolvendo mucosa gengival superior região de incisivos e pré-molares lado esquerdo (Fig. 1), mucosa jugal lado direito (Fig. 2), gengiva e rebordo alveolar inferior esquerdo (Fig. 3). A lesão em rebordo alveolar esquerdo apresentava aspecto verrucoso com áreas focais eritematosas. Procedeu-se a coloração por azul de toluidina a qual revelou positividade na área de aspecto verrucoso (Fig. 4). Após a biópsia incisional da área marcada, o exame anátomo-patológico revelou a presença de neoplasia epitelial maligna com presença de hiper-cromatismo nuclear e pleomorfismo além de diferenciação córnea revelando tratar-se de um carcinoma espinocelular bem diferenciado (Figs. 5 e 6). A paciente foi encaminhada para o cirurgião de cabeça e pescoço, submetida a tratamento cirúrgico com esvaziamento cervical, o qual não revelou metástases. Não foi indicada radioterapia e a paciente encontra-se em acompanhamento clínico, até o momento sem evidências de recidiva.



Figura 1 – Lesão de LVP em forma de placas brancas em mucosa gengival na região de pré-molar superior esquerdo.



Figura 2 – Aspecto clínico da lesão de LVP em forma de placa branca na mucosa jugal posterior lado direito.



Figura 3 – Lesão de LVP de aspecto verrucoso entremeado por áreas eritematosas na gengiva da unidade dentária 34 e estendendo-se para rebordo alveolar região posterior esquerda.



Figura 4 – Coloração por azul de toluidina com marcação positiva da lesão de LVP na gengiva e rebordo alveolar inferior esquerdo.

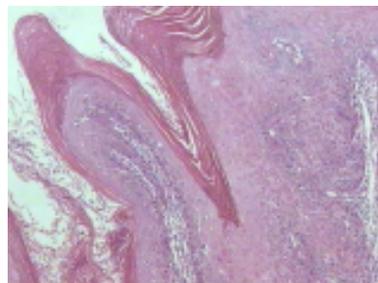


Figura 5 – Fotomicrografia da região da biópsia apresentando hiperplasia verrucosa mostrando projeções papilares superficiais e hiperqueratose. Próximo à submucosa, as projeções epiteliais apresentam bases amplas com presença de células disceratóticas e ausência de atipias (H/E, aumento aprox. 40×).

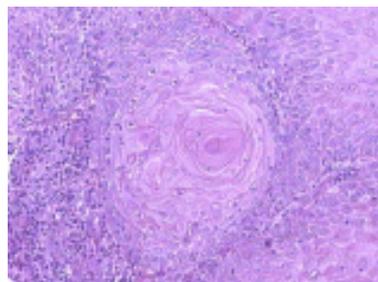


Figura 6 – Fotomicrografia da área da biópsia exibindo carcinoma espinocelular bem diferenciado mostrando uma ilha epitelial com diferenciação córnea, invadindo o estroma subjacente entremeado por infiltrado linfoplasmocitário (H/E, aumento aprox. 200×).

DISCUSSÃO

O caso descrito está de acordo com a literatura que relata uma maior predominância da leucoplasia verrucosa proliferativa em mulheres na proporção de 4:1 e, também, em relação à idade predominante que é a terceira idade (60-70 anos) (Silverman et al.,¹³ 1997; Bagán et al.,¹ 2003; Vigliante et al.,¹⁴ 2003).

A LVP apresenta um crescimento lento e progressivo, com tendência a se disseminar e tornar-se multifocal (Gopalakrishnan et al.,⁸ 1997; Batsakis et al.,³ 1999). É uma forma única de leucoplasia com características mais agressivas e um maior risco para a transformação maligna (Zakrzewska et al.,¹⁵ 1996; Silverman et al.,¹³ 1997; Batsakis et al.,³ 1999; Bagán et al.,² 2004). No caso descrito anteriormente, podemos constatar essas características, pois a paciente relatou que apresentava uma lesão branca há, aproximadamente, 40 anos, e que a lesão, com o passar do tempo, havia acometido diversos outros sítios anatômicos. Também foi observada a malignização da lesão após dois anos do diagnóstico inicial realizado em outro serviço.

Os estudos analisados afirmam que o fumo não mostrou nenhuma influência na ocorrência ou progressão da LVP (Zakrzewska et al.,¹⁵ 1996; Silverman et al.,¹³ 1997; Batsakis et al.,³ 1999). No estudo de Silverman et al.¹³ (1997) realizado com 54 pacientes com LVP, 69% nunca haviam fumado ou haviam parado de fumar pelo menos 1 ano antes do aparecimento da lesão.

Devido às lesões terem uma alta taxa de transformação maligna, é extremamente importante que ao se deparar com um paciente com lesões hiperplásicas, procurar, com atenção, por outras características como do tipo verruciforme. Além disso, os pacientes que tiverem lesões de LVP devem ser orientados sobre sua condição e acompanhados por toda a vida, sendo chamados para revisão regular a cada 6 meses onde toda a boca deve ser cuidadosamente analisada em busca de alterações nas lesões presentes e aparecimento de novas lesões.

A utilização da técnica do azul de toluidina neste caso confirmou o seu papel descrito em outros trabalhos, pois a sua coloração foi positiva em áreas cujo laudo anátomo-patológico revelou a presença de carcinoma espinocelular e, devido a grande extensão da lesão, direcionou a biópsia para estes sítios. Rocha et al.¹¹ (1996), Onofre et al.¹⁰ (2001) e Epstein et al.⁵ (2003), em seus estudos, também observaram que o azul de

toluidina permite selecionar áreas da lesão que apresentam maior chance de demonstrar células atípicas ou malignas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é uma entidade que requer acompanhamento clínico constante do paciente devido ao seu potencial de malignização, o que ocorreu no caso relatado várias décadas após a paciente ter percebido o início da lesão, comprovando que ela não deve ser subestimada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagán JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:379-82.
2. Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* 2004;40:440-3.
3. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol.* 1999;35:354-9.
4. Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmay GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract.* 2005;6:1-16.
5. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:45-50.
6. Fettig A, Pogrel A, Silverman S, Bramanti TE, Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:723-30.
7. Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med.* 2003;32:383-92.
8. Gopalakrishnan R, Weghorst C, Lehman T, Calvert R, Bijur G, Sabourin C et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:471-7.
9. Kujan O, Glenny AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ.* 2005;69:255-65.
10. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and *in situ* and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:535-40.

11. Rocha WC, Lorandi CS, Mendonça EF. Uso do Azul de Toluidina como método auxiliar da detecção de displasias epiteliais e carcinomas da mucosa bucal. *Rev Odonto Ciência*. 1996;11(21):27-48.
12. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope*. 1999;109: 949-53.
13. Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84:154-7.
14. Vigliante CE, Quinn PD, Alawi F. Proliferative verrucous leukoplakia: report of a case with characteristic long-term progression. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:626-31.
15. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: A report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82:396-401.

Recebido para publicação em: 07/08/2006; aceito em: 06/12/2006.

Endereço para correspondência:

LUCIANA MARIA PEDREIRA RAMALHO
Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia
Rua Araújo Pinho, 62 – Canela
CEP 40110-170, Salvador, BA, Brasil
E-mail: lucianaramalho@uol.com.br