

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 16/12/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

YAN APARECIDO DE SOUZA

**PERFIL CLÍNICO - DEMOGRÁFICO DE LEUCOPLASIAS ORAIS
COM DISPLASIA EPITELIAL ORAL: estudo retrospectivo de 30
anos**

YAN APARECIDO DE SOUZA

**PERFIL CLÍNICO – DEMOGRÁFICO DE LEUCOPLASIAS ORAIS COM
DISPLASIA EPITELIAL ORAL: estudo retrospectivo de 30 anos**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Patologia e Diagnóstico Bucal. Linha de pesquisa: Inflamação, reparação tecidual e patologia do sistema estomatognático.

Orientadora: Profa. Assoc. Estela Kaminagakura Tango

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Souza, Yan Aparecido de

Perfil clínico - demográfico de leucoplasias orais com displasia epitelial oral: estudo retrospectivo de 30 anos / Yan Aparecido de Souza. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.
82 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2025.

Orientadora: Estela Kaminagakura Tango.

1. Leucoplasia Oral. 2. Câncer Oral. 3. Estudos Retrospectivos. 4. Levantamento Epidemiológico. I. Tango, Estela Kaminagakura, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Realizar um estudo retrospectivo representa uma abordagem valiosa, pois permite reunir uma grande quantidade de informações clínicas e demográficas de pacientes. Esse tipo de trabalho científico permite correlacionar de diversas maneiras graças ao amplo volume amostral, o que contribui para resultados mais representativos da realidade, considerando a variabilidade dos dados analisados.

Além disso, o Brasil é um país caracterizado por ampla diversidade populacional, cultural e socioeconômica, o que influencia diretamente nos hábitos e na qualidade de vida da população, impactando também na busca por serviços médicos e odontológicos.

Nesse contexto, a pesquisa retrospectiva viabiliza uma compreensão mais aprofundada de manifestação clínica e demográfica de determinada condição patológica, como a leucoplasia oral, considerada uma lesão com potencial de evolução maligna, em diferentes grupos populacionais. Principalmente, de populações assistidas em um determinado centro de atendimento e pesquisa. Também permite estratificar a prevalência da condição, conforme o grau da displasia, padrão inflamatório, localização intrabucal mais comum, as dependências associadas e entre outras informações, podendo estratificá-las.

Esses dados são fundamentais para fomentar e direcionar novas estratégias de diagnóstico precoce, como o carcinoma de células escamosas, pois muitas vezes é diagnosticado em estágio tardio. Somados a isso, poderá nortear tratamentos, prognóstico e acompanhamento clínico, promovendo segurança clínica, acarretando melhor qualidade de vida aos pacientes.

Além do impacto social, também há repercussão no meio científico. O estudo epidemiológico fornece a base necessária para o desenvolvimento de novas pesquisas prospectivas. Por exemplo, pode embasar um novo estudo sobre leucoplasia oral em determinada região anatômica e em um sexo específico, possibilitando um direcionamento mais preciso e eficaz.

Inclusive, pode fornecer base para uma calibração técnica de profissionais do ICTSJC/UNESP por viabilizar uma padronização no momento da requisição de laudos anatomopatológicos, para obter informações mais completas e menos dados faltantes.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Conducting a retrospective study represents a valuable approach, as it allows for the collection of a large amount of clinical and demographic information from patients. This type of scientific work enables multiple forms of correlation due to the broad sample size, contributing to results that are more representative of reality while considering the variability of the analyzed data.

Furthermore, Brazil is a country characterized by extensive population, cultural, and socioeconomic diversity, which directly influences people's habits and quality of life, as well as their demand for medical and dental services.

In this context, retrospective research enables a deeper understanding of the clinical and demographic manifestations of a given pathological condition, such as oral leukoplakia, which is considered a lesion with malignant transformation potential, across different population groups particularly among populations treated at a specific care and research center. It also allows for the stratification of the condition's prevalence according to the degree of dysplasia, inflammatory pattern, most common intraoral location, associated dependencies, and other relevant variables.

These data are essential for supporting and guiding new early diagnosis strategies, particularly for squamous cell carcinoma, which is often diagnosed at an advanced stage. In addition, they can guide treatment decisions, prognosis, and clinical follow-up, promoting greater clinical safety and consequently improving patients' quality of life.

Beyond its social impact, there is also a significant scientific contribution. Epidemiological studies provide the necessary foundation for the development of new prospective research. For instance, they can support a new study on oral leukoplakia in a specific anatomical region or among a particular sex, allowing for more precise and effective direction of future investigations.

Moreover, they can serve as a basis for the technical calibration of professionals at ICTSJC/UNESP, by enabling standardization during the request of histopathological reports, thereby ensuring more comprehensive information and reducing the occurrence of missing data.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Associada. Estela Kaminagakura Tango (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Titular. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dra Vivian Narana Ribeiro El Achkar

Universidade Paulista

Faculdade de Odontologia

Campus de São Paulo

São José dos Campos, 16 de dezembro de 2025.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho e a conquista do título de mestre aos meus avós paternos, **Sebastião Sérgio de Souza** e **Maria Auxiliadora Faria de Souza**, que representam para mim os maiores exemplos de vida, sabedoria, amor e perseverança. Sem o apoio incondicional de vocês, eu não teria alcançado esta etapa tão significativa da minha trajetória. Agradeço, especialmente, à minha querida avó, por sua constante intercessão e pelas intensas orações que me sustentaram e fortaleceram durante este percurso.

Meus **avós** são sinônimos de força, de resiliência, de ternura e de fé. Nos momentos de maior angústia e incerteza, estiveram sempre ao meu lado, oferecendo conselhos e apoio com amor incondicional, tornando a mais pura expressão de carinho que alguém poderia receber. Serei eternamente grato.

Ao meu pai, **Sandro José Raimundo de Souza** (*in memoriam*), que me ensinou que a humildade é a essência do verdadeiro sucesso. Exemplo de homem empático, trabalhador e generoso, sempre teve um olhar atento e cuidadoso para com o próximo. Suas virtudes moldaram o profissional de saúde que me tornei. Tê-lo como espelho é, para mim, a maior inspiração para viver e dedicar-me ao bem do outro.

Bem como a minha tia **Luzia Faria** (*in memorian*), que é exemplo de mulher cuidadosa e esperançosa.

Ao meu namorado, **Marlei Ruud Santos Benedito**, que esteve ao meu lado em todos os momentos, oferecendo apoio incondicional e serenidade quando mais precisei. Foi ele quem me acalmou e me lembrou, com confiança, que tudo daria certo, e, de fato, deu. Sempre priorizei minha carreira, mas ao te encontrar percebi que o nosso relacionamento cresceu na mesma medida em que minha trajetória profissional floresceu.

Dedico aos meus tios paternos, **Sander Fabrício Benedito de Souza** e **Viviane Oliveira**, que sempre me apoiaram nos estudos.

Dedico este trabalho a **Deus** e à intercessão de **Nossa Senhora Aparecida**, que sempre atendeu às minhas orações e me acolheu nos momentos de maior aflição. Durante o período da pós-graduação, enfrentei momentos de incerteza, mas foi pela fé em Deus e na Virgem Maria, que encontrei força para concluir esta jornada. No tempo de Deus, tudo se encaixa, basta confiar e esperar.

Dedico, também, este trabalho **a mim** mesmo, por não ter desistido, mesmo diante das dificuldades. Acreditar em mim, no meu propósito e no meu sonho foi o que me sustentou e me fez seguir adiante, superando quaisquer obstáculos que surgiram. Cada desafio enfrentado, cada tarefa cumprida e cada etapa vencida fortaleceram em mim a determinação de alcançar aquilo que realmente era importante: tornar-me mestre em Patologia e Diagnóstico Bucal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Estela Kaminagakura Tango por toda a orientação, pelos ensinamentos e pelas oportunidades concedidas ao longo da pós-graduação. Também pelo carinho, paciência e pelos bons momentos que compartilhamos. Ser seu aluno me abriu as portas para um universo extraordinário de ideias e aprendizados. Sua amizade levarei para a vida e aprendi que o detalhe não é apenas um adjetivo, mas um princípio essencial em todos os aspectos de nossas vidas. Muito obrigado por me ajudar a realizar o meu sonho. Jamais esquecerei da senhora, pois, afinal, sou uma de suas sementes.

Agradeço a todos os funcionários do Instituto de Ciência e Tecnologia – ICT/UNESP de São José dos Campos, pelo apoio e dedicação. Em especial, agradeço aos professores com os quais tive o privilégio de conviver durante os créditos cursados ao longo da pós-graduação. Sem vocês, não teria adquirido tantos conhecimentos novos e valiosos, que contribuíram para o meu desenvolvimento intelectual e emocional. Sou grato a cada disciplina cursada, pois cada uma delas me proporcionou crescimento técnico e humanístico. A Didática me ensinou que o mais importante não é apenas transmitir um conteúdo, mas envolver o aluno no processo de aprendizado e valorizar a verdadeira absorção do saber. A Docência revelou que ensinar é um ato de amor, que exige paciência, empatia e, muitas vezes, repetição. A Imaginologia me mostrou que enxergar em preto e branco também é perceber nuances e detalhes que merecem atenção. O estudo dos Distúrbios do Sono ensinou-me que o descanso é parte essencial da qualidade de vida. Os Seminários de Literatura Científica, meu primeiro crédito no mestrado, despertaram em mim a importância de manter o senso crítico e o hábito da atualização constante. A Metodologia Científica evidenciou que toda pesquisa tem valor e que o planejamento é a base de qualquer bom resultado. A Bioestatística, disciplina que tanto temi na graduação e na pós-graduação, mostrou-me que números e cálculos, e, sobretudo, sua interpretação são fundamentais para as conclusões sólidas de uma pesquisa. O projeto de extensão Transformando Sorrisos ampliou minha visão sobre as desigualdades existentes na saúde bucal. A Medicina Bucal reafirmou o amor que tenho pela profissão. E, por fim, a Patologia e o

fascinante mundo da microscopia ensinaram-me que o detalhe é a peça-chave e fundamental para compreender e, muitas vezes, determinar o futuro de uma vida humana.

Agradeço a Michelle Faria Alves por todo o cuidado e carinho maternal que teve comigo em todos esses anos. Também, todos os conselhos, as dicas, o apoio, as risadas, os segredos e as festas do departamento. Compartilhar todos esses momentos com você foi uma honra e nunca me esquecerei disso.

Agradeço a minha banca de defesa, as professoras Luana Marotta Reis de Vasconcellos e Vivian Narana Ribeiro El Achkar pelo aceite em fazer parte deste momento tão esperando por mim.

À equipe da biblioteca pela criação do *template* e orientação com as normas bibliográficas, contribuindo para a construção estrutural desta dissertação.

Um dia me perguntaram: “Yan, o que te faz continuar na pós-graduação?” “E eu respondi: “Meus amigos, pois não se faz pós sem amigos.” Se me fizessem a mesma pergunta hoje, eu responderia exatamente da mesma forma “não se faz pós sem amigos”.

Por isso, agradeço profundamente pelas amizades que construí durante o mestrado, em especial a Marília Nanni, Thaís Xavier, Isabella Malta, Daniela Meneses e Victória Oliveira. Sem vocês, essa caminhada teria sido muito mais difícil e solitária. Cada momento compartilhado, como as risadas, os cafés, os doces, os segredos, os conselhos e o apoio mútuo tornaram essa jornada mais leve e inesquecível. Guardo todas vocês com muito carinho, não apenas na memória, mas também no coração.

" A humildade faz o homem". Sandro José Raimundo de Souza

RESUMO

Souza YA. Perfil clínico – demográfico de leucoplasias orais com displasia epitelial oral: estudo retrospectivo de 30 anos [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

A leucoplasia oral (LO), é uma lesão com potencial de evolução maligna oral definida como uma placa majoritariamente branca com risco variado de transformação maligna. É um termo clínico e de exclusão, com prevalência mundial de 1% a 4%, sendo mais comum em homens e da raça branca. As localizações mais habitualmente encontradas são a mucosa jugal, a língua e o assoalho bucal. Microscopicamente, apresenta hiperqueratose e graus variados de displasia epitelial oral (DEO). Objetivo foi caracterizar o perfil clínico-demográfico dos pacientes diagnosticados com LO com DEO ao longo de um período de 30 anos no ICT/UNESP. Os casos diagnosticados com LO entre outubro de 2024 e outubro de 1994 foram analisados retrospectivamente. Os dados coletados foram: demográficos (sexo, raça e idade), clínicos (hipótese clínica, localização, superfície, bordas, quantidade, tamanho, conduta e recidiva), histológicos (hiperqueratose com DEO e inflamação). As variáveis clínico-patológicas foram submetidas ao teste estatístico descritivo por meio do software Microsoft Excel® (Microsoft 365) e do software Jamovi (2024) (Version 2.6). 203 casos foram diagnosticados com LO com DEO. As mulheres e a raça branca foram as mais recorrentes. A média geral de idade foi de 57,56 anos. A língua foi a região mais constante, sendo as mulheres mais afetadas nesse sítio e predisposta a DEO moderada e grave. A mucosa jugal foi predominante nos homens e associada a DEO discreta. A DEO discreta foi predominante com 107 casos. Abordagens tanto científicas quanto clínicas são necessárias e importantes para o manejo correto e precoce das LO com DEO, principalmente nos grupos e regiões anatômicas mais expostas aos graus mais elevados.

Palavras-chave: Leucoplasia Oral, Câncer Oral, Estudos Retrospectivos, Levantamento Epidemiológico.

ABSTRACT

Souza YA. *Clinical and Demographic Profile of Oral Leukoplakias with Oral Epithelial Dysplasia: 30-Year Retrospective Study [dissertation].* São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2025.

Oral leukoplakia (OL) is a lesion with potential for oral malignant transformation, defined as a predominantly white plaque with a variable risk of malignant transformation. It is a clinical diagnosis of exclusion, with a worldwide prevalence ranging from 1% to 4%, being more common in men and in individuals of White race. The most frequently affected sites are the buccal mucosa, tongue, and floor of the mouth. Microscopically, it presents hyperkeratosis and varying degrees of oral epithelial dysplasia (OED). The aim of this study was to characterize the clinical and demographic profile of patients diagnosed with OL with OED over a 30-year period at ICT/UNESP. Cases diagnosed with OL between October 1994 and October 2024 were retrospectively analyzed. The collected data included demographic variables (sex, race, and age), clinical variables (clinical hypothesis, location, surface, borders, number, size, management, and recurrence), and histological variables (hyperkeratosis with OED and inflammation). Clinical-pathological variables were subjected to descriptive statistical analysis using Microsoft Excel® (Microsoft 365) and Jamovi software (2024) (version 2.6). A total of 203 cases of OL with OED were diagnosed. Women and individuals of White race were the most frequently affected. The overall mean age was 57.56 years. The tongue was the most consistently affected site, with women being more frequently affected in this region and showing a higher predisposition to moderate and severe OED. The buccal mucosa was predominant in men and was associated with mild OED. Mild OED was the most prevalent, accounting for 107 cases. Both scientific and clinical approaches are necessary and important for the correct and early management of OL with OED, especially in groups and anatomical sites more exposed to higher degrees of dysplasia.

Keywords: Oral Leukoplakia, Oral Cancer, Retrospective Studies, Epidemiological Survey.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LO	Leucoplasia oral
DEO	Displasia epitelial oral
CCE	Carcinoma de células escamosas
TM	Transformação maligna

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Definição e contextualização.....	18
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.1.1 Particularidades clínicas e taxas de transformação maligna	21
2.1.1.1.1 Displasia epitelial oral e aspectos histopatológicos	24
2.1.1.1.1.1 Formas de diagnóstico.....	25
2.1.1.1.1.1.1 Tratamentos	27
3 PROPOSIÇÃO	33
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1 Critérios de inclusão e exclusão	35
4.1.1 Critérios de inclusão	35
4.1.2 Critérios de exclusão	35
5 RESULTADO	36
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICE	80
ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

A leucoplasia oral (LO), é uma lesão que apresenta potencial para evolução maligna e é definida como uma placa majoritariamente branca, que apresenta diagnóstico clínico e de exclusão, e que após biópsia, caso nenhuma outra doença seja estabelecida, a lesão é confirmada (Warnakulasuriya et al., 2007). A prevalência mundial está entre 1% e 4%, sendo mais frequente em homens e ela apresenta diversas manifestações clínicas, ou seja, homogênea, granular, nodular ou verrucosa, sendo esta última associada a maior viabilidade de transformação maligna (TM) (WHO, 2022).

A LO é classificada em homogênea e não homogênea sendo que a distinção é feita com base na cor da superfície e características morfológicas, a primeira é plana, fina ou espessa, com margens bem delimitadas e a superfície pode ser lisa, podendo apresentar fissuras e textura uniforme; a forma não homogênea apresenta superfícies nodulares, salpicadas, granulares ou verrucosas, podendo ainda apresentar-se eritematosas (Warnakulasuriya, 2018).

As localizações mais comprometidas habitualmente são a mucosa jugal, a língua e o assoalho bucal (Warnakulasuriya, Ariyawardana, 2016). As LO que apresentam maior associação com condições de risco de TM são as situadas na borda lateral da língua, os casos em que mulheres têm idade superior a 50 anos, fumantes e na presença de displasia epitelial oral (DEO) (Pimenta-Barros et al., 2025). Assim como as lesões maiores que 200 mm², apresentando probabilidade de 4,10 vezes maior de TM (Paglioni et al., 2022). Além disso, há parâmetros que revelam associação aumentada com a recidiva, como o subtipo não homogênea, sítios anatômicos, como a área retromolar, palato e gengiva e margem cirúrgica inadequada (Bhattarai et al., 2024).

Microscopicamente, não há padrão específico, entretanto, as constituições anatomopatológicas básicas encontradas são atrofia epitelial ou hiperplasia com ou sem hiperqueratose (van der Waal et al., 1997). Somado a isso, presença ou não de DEO (Warnakulasuriya et al., 2007).

A DEO é uma classificação que compreende as alterações arquitetônicas e citológicas, isto é, são alterações morfológicas que afetam as células do tecido

epitelial, por exemplo a estratificação irregular, desorganização da camada basal, pleomorfismo nuclear, aumento da atividade mitótica e entre outras alterações (WHO, 2022). Há diferentes sistemas para sua classificação, e um deles é com base no sistema de graduação binária, que as classifica em baixo e alto risco de TM com base em marcações nas mudanças de DEO, isso significa que, a caracterização de menor risco, é definida pela presença de menos que 4 alterações arquiteturais ou 5 alterações citológicas, enquanto as de maior risco apresenta respectivamente 5 e 4 alterações citológicas e arquiteturais, no mínimo (Kujan et al., 2006).

O sistema proposto pela Organização Mundial de Saúde, que classifica a DEO com base no número de terços do tecido epitelial comprometido, é o mais utilizado atualmente (WHO, 2022). Inclusive, esse sistema foi validado por outros pesquisadores como Hankinson et al., 2025 que avaliaram a concordância interobservador (Kappa de Light 0,43) em relação a outros sistemas de classificação, como o binário e de seis pontos, sendo que a da WHO apresentou concordância moderada. A classificação da OMS pode auxiliar na estratificação dos pacientes em relação aos tratamentos individualizados, ao mesmo tempo em que considera os fatores de risco associados (Odell et al., 2021).

A DEO é classificada em discreta, moderada e grave, e quanto maior ou variadas forem as modificações no tecido epitelial maior será o grau empregado (Warnakulasuriya et al., 2008). O grau discreto mostra poucas alterações teciduais e limitadas ao terço inferior, a moderada evidencia variações que envolvem até dois terços da espessura e a grave revela altas alterações, abrangendo a além da espessura total do epitélio (Warnakulasuriya et al., 2008). Uma revisão sistemática avaliou o risco de TM, nas variadas formas de DEO, e observou que a moderada e grave apresenta maiores possibilidade (3,57% anual) de TM em relação a discreta (1,7% anual) (Iocca et al., 2020). Além disso, o carcinoma in situ é classificado como DEO grave, pois suas alterações são várias e não são facilmente distinguidas microscopicamente (Odell et al., 2021).

Existem vários posicionamentos importantes para um correto manejo clínico da LO, para que se possa prevenir um carcinoma de células escamosas (CCE) como realização de uma anamnese detalhada, a identificação de determinantes de riscos, exame clínico e confirmação diagnóstica por meio do exame anatomopatológico (Wils et al., 2023). Diferentes formas de terapias vêm sendo realizadas para as lesões com

potencial para evolução maligna, entre eles, destaca-se, antes de tudo, o controle de dependências, como tabagismo e etilismo, seguido pelas abordagens cirúrgicas, no entanto, o tratamento da LO representa grande desafio devido à taxa de recidiva e TM (Nadeau, Kerr, 2018).

A caracterização do perfil clínico, demográfico e epidemiológico dos pacientes atendidos, tanto no serviço da instituição de ensino quanto na região, é fundamental para compreender a população acometida e suas particularidades. Esse conhecimento permitirá identificar padrões de risco, favorecer a adoção de estratégias mais eficazes de diagnóstico precoce e direcionar ações de prevenção. Adicionalmente, fornecerá subsídios essenciais para o planejamento de pesquisas futuras.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, então, que no período estudado de 30 anos, 203 casos de LO com DEO foram diagnosticados no laboratório de Patologia Oral do Instituto de Ciência e Tecnologia do Campus de São José dos Campos/UNESP.

O sexo feminino foi mais frequente em relação ao sexo masculino, destacando com uma taxa de $n=111/54,7\%$ dos casos. A raça branca foi a mais predominante, apresentando $n=162/45,3\%$ em comparação com as outras raças.

Quanto a média de idade encontrada foi de 57,6 anos. Somado a isso, a menor idade encontrada (26 anos) é referente a uma mulher, enquanto a maior idade (87 anos).

A respeito da localização, a língua foi a mais comum $n=57$, seguida da gengiva $n=55$ e mucosa jugal com $n=51$ casos. A língua foi a região mais comprometida no grupo das mulheres, seguida da mucosa jugal sendo a mais afetada nos homens. A displasia discreta foi a mais predominante com 107 casos e a inflamação discreta também com 114 casos. Por conseguinte, a língua apresentou-se mais prevalente no grupo com DEO moderada e grave, enquanto a mucosa jugal DEO discreta. Aliado a isso, as mulheres foram mais envolvidas na DEO moderada, com 15 casos a mais que os homens.

REFERÊNCIAS

Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1881-1895. doi: 10.1111/odi.13810. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33606345.

Ai R, Tao Y, Hao Y, Jiang L, Dan H, Ji N, Zeng X, Zhou Y, Chen Q. Microenvironmental regulation of the progression of oral potentially malignant disorders towards malignancy. *Oncotarget*. 2017 Aug 17;8(46):81617-81635. doi: 10.18632/oncotarget.20312. PMID: 29113419; PMCID: PMC5655314.

Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2013 Oct;19(7):642-59. doi: 10.1111/odi.12065. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23379968.

Baric JM, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Oct;54(4):424-9. doi: 10.1016/0030-4220(82)90389-9. PMID: 6959056.

Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):461-467. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.008. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28916027.

Bhattarai BP, Singh AK, Singh RP, Chaulagain R, Søland TM, Hasséus B, Sapkota D. Recurrence in Oral Leukoplakia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2024 Oct;103(11):1066-1075. doi: 10.1177/00220345241266519. Epub 2024 Sep 18. PMID: 39290142; PMCID: PMC11504345.

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

Brouns ER, Evren I, Wils LJ, Poell JB, Brakenhoff RH, Bloemena E, de Visscher JGAM. Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia. *Oral Dis*. 2023 Oct;29(7):2667-2676. doi: 10.1111/odi.14295. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35765231.

Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2007 May;36(5):255-61. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x. PMID: 17448134.

Cerqueira JM, Pontes FS, Santos-Silva AR, Almeida OP, Costa RF, Fonseca FP,

Gomez RS, Neto NC, Miyahara LA, Rodrigues-Fernandes CI, Neto ED, Araújo AL. Malignant transformation of oral leukoplakia: a multicentric retrospective study in Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 May 1;26(3):e292-e298. doi: 10.4317/medoral.24175. PMID: 33247570; PMCID: PMC8141311.

Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA, Katznel JA, Yanik EL, Katki HA, Lingen MW, Silverberg MJ. Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Oct 1;112(10):1047-1054. doi: 10.1093/jnci/djz238. PMID: 31860085; PMCID: PMC7566351.

Chen HM, Cheng SJ, Lin HP, Yu CH, Wu YC, Chiang CP. Cryogun cryotherapy for oral leukoplakia and adjacent melanosis lesions. *J Oral Pathol Med*. 2015 Sep;44(8):607-13. doi: 10.1111/jop.12287. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25367354.

de Arruda JAA, Silva LVO, Kato CNAO, Pinheiro JJV, Abreu LG, Silva TA, Ferreira MVL, Souza LN, Mesquita RA. Management of oral leukoplakia with an 808-nm high-power diode laser: a single-center experience. *Lasers Med Sci*. 2023 Jun 19;38(1):141. doi: 10.1007/s10103-023-03806-1. PMID: 37335418.

de Azevedo AB, Dos Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med*. 2021 Sep;50(8):829-840. doi: 10.1111/jop.13183. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33817883.

de Pauli Paglioni M, Migliorati CA, Schausltz Pereira Faustino I, Linhares Almeida Mariz BA, Oliveira Corrêa Roza AL, Agustin Vargas P, Franco Paes Leme A, Bianca Brandão T, Prado Ribeiro AC, Ajudarte Lopes M, Santos-Silva AR. Laser excision of oral leukoplakia: Does it affect recurrence and malignant transformation? A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2020 Jun 12;109:104850. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104850. Epub ahead of print. PMID: 32540612.

Ding T, Zou J, Qi J, Dan H, Tang F, Zhao H, Chen Q. Mucoadhesive Nucleoside-Based Hydrogel Delays Oral Leukoplakia Canceration. *J Dent Res*. 2022 Jul;101(8):921-930. doi: 10.1177/00220345221085192. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35360978.

Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):503-15. doi: 10.1002/ijc.28754. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24482244.

Dogenski LC, de Figueiredo Ribeiro S, Gambin DJ, Maso PC, Linden MSS, Trentin MS, Zoehler B, Crivelini MM, De Carli JP. Oral leukoplakia-epidemiological survey and histochemical analysis of 107 cases in Brazil. *Clin Oral Investig*. 2021 Apr;25(4):1859-1867. doi: 10.1007/s00784-020-03488-x. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761445.

Dong Y, Wang Z, Mao F, Cai L, Dan H, Jiang L, Zeng X, Li T, Zhou Y, Chen Q. PD-1 blockade prevents the progression of oral carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2021 Jun 21;42(6):891-902. doi: 10.1093/carcin/bgab035. Erratum in: *Carcinogenesis*. 2022 Aug 30;43(7):717. doi: 10.1093/carcin/bgac044. PMID: 33993220.

D'souza B, Nayak R, Kotrashetti VS. Immunohistochemical Expression of Podoplanin in Clinical Variants of Oral Leukoplakia and Its Correlation With Epithelial Dysplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Feb;26(2):132-139. doi: 10.1097/PAI.0000000000000383. PMID: 27153448.

Dutra MJ, Malta IS, de Almeida Lança ML, de Vasconcellos LMR, Adorno-Farias D, Jara JA, Kaminagakura E. Effects of artemisinin and cisplatin on the malignant progression of oral leukoplakia. In vitro and in vivo study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024 Aug 18;150(8):390. doi: 10.1007/s00432-024-05924-x. PMID: 39154308; PMCID: PMC11330948.

DUTRA, Mateus José et al. Proliferative warty leukoplakia simulating oral lichen planus: case report and literature review. *Odontostomatology*, v. 25, no. 42, p. 10-10, 2023.

El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Grandis JR, Slootweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Hum Pathol*. 2017 Aug;66:10-12. doi: 10.1016/j.humpath.2017.05.014. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583885.

Evren I, Brouns ER, Poell JB, Wils LJ, Brakenhoff RH, Bloemena E, de Visscher JGAM. Associations between clinical and histopathological characteristics in oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2023 Mar;29(2):696-706. doi: 10.1111/odi.14038. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34601770; PMCID: PMC10078678.

Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Dis*. 2016 Sep;22(6):536-42. doi: 10.1111/odi.12488. Epub 2016 May 17. PMID: 27090966.

Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3293-304. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1509. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351330; PMCID: PMC4586169.

Gandara-Vila P, Perez-Sayans M, Suarez-Penaranda JM, Gallas-Torreira M, Somoza-Martin J, Reboiras-Lopez MD, Blanco-Carrion A, Garcia-Garcia A. Survival study of leukoplakia malignant transformation in a region of northern Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1;23(4):e413-e420. doi: 10.4317/medoral.22326. PMID: 29924757; PMCID: PMC6051679.

Gates JC, Abouyared M, Shnayder Y, Farwell DG, Day A, Alawi F, Moore M,

Holcomb AJ, Birkeland A, Epstein J. Clinical Management Update of Oral Leukoplakia: A Review From the American Head and Neck Society Cancer Prevention Service. *Head Neck*. 2025 Feb;47(2):733-741. doi: 10.1002/hed.28013. Epub 2024 Nov 25. PMID: 39584361; PMCID: PMC11717973.

Georgaki M, Avgoustidis D, Theofilou VI, Piperi E, Pettas E, Kalyvas DG, Vlachodimitropoulos D, Perisanidis C, Lazaris AC, Nikitakis NG. Recurrence in Oral Premalignancy: Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 May 12;11(5):872. doi: 10.3390/diagnostics11050872. PMID: 34066207; PMCID: PMC8151734.

Greeshma LR, Joseph AP, Sivakumar TT, Raghavan Pillai V, Vijayakumar G. Correlation of PD-1 and PD-L1 expression in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Sci Rep*. 2023 Dec 7;13(1):21698. doi: 10.1038/s41598-023-48572-w. PMID: 38066025; PMCID: PMC10709321.

Gupta SR, Gupta N, Sharma A, Xess I, Singh G, Mani K. The association of Candida and antifungal therapy with pro-inflammatory cytokines in oral leukoplakia. *Clin Oral Investig*. 2021 Nov;25(11):6287-6296. doi: 10.1007/s00784-021-03927-3. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33813637.

Hankinson P, Clark M, Walsh H, Khurram SA. A head-to-head comparison of four grading systems for oral epithelial dysplasia. *Histopathology*. 2025 May;86(6):933-941. doi: 10.1111/his.15400. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39688116; PMCID: PMC11964578.

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006 May;42(5):461-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.08.011. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16316774.

IBGE. Pesquisa das Características Étnico-Raciais da População: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça: 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv49891.pdf>.

Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, Di Maio P, Spriano G, Pardiñas López S, Shanti RM. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539-555. doi: 10.1002/hed.26006. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31803979.7.

Kitabatake K, Ishikawa S, Sugimoto M, Enomoto A, Kaneko M, Ota S, Edamatsu K, Yusa K, Hemmi T, Okuyama N, Iino M. Salivary metabolomics for oral leukoplakia with and without dysplasia. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2023 Dec;124(6S):101618. doi: 10.1016/j.jormas.2023.101618. Epub 2023 Sep 1. PMID: 37659754.

Kokubun K, Nakajima K, Akashi Y, Yamamoto K, Katakura A, Matsuzaka K. Clinicopathological evaluation of oral leukoplakia: a single-center study of 676 cases in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2024 May;137(5):529-536. doi: 10.1016/j.oooo.2024.02.022. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38553305.

Kouketsu A, Doi C, Tanaka H, Araki T, Nakayama R, Toyooka T, Hiyama S, Ikubo M, Osaka K, Sasaki K, Nagai H, Sugiura T, Yamauchi K, Kuroda K, Yanagisawa Y, Miyashita H, Kajita T, Iwama R, Kurobane T, Takahashi T. Detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders using artificial intelligence-based image analysis. *Head Neck*. 2024 Sep;46(9):2253-2260. doi: 10.1002/hed.27843. Epub 2024 Jun 11. PMID: 38860703.

Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Oct;46(4):518-39. PMID: 280847.

Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol*. 2006 Nov;42(10):987-93. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.014. Epub 2006 May 30. PMID: 16731030.

Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 20;13:825266. doi: 10.3389/fphar.2022.825266. PMID: 35517828; PMCID: PMC9065478.

Kuriakose MA, Ramdas K, Dey B, Iyer S, Rajan G, Elango KK, Suresh A, Ravindran D, Kumar RR, R P, Ramachandran S, Kumar NA, Thomas G, Somanathan T, Ravindran HK, Ranganathan K, Katakam SB, Parashuram S, Jayaprakash V, Pillai MR. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase IIB Trial of Curcumin in Oral Leukoplakia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016 Aug;9(8):683-91. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0390. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27267893.

Kusiak A, Maj A, Cichońska D, Kocharńska B, Cydejko A, Świetlik D. The Analysis of the Frequency of Leukoplakia in Reference of Tobacco Smoking among Northern Polish Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 22;17(18):6919. doi: 10.3390/ijerph17186919. PMID: 32971842; PMCID: PMC7559642.

Lança MLA, Conceição NSCD, Malta IS, Meneses DO, Almeida LY, Kaminagakura E. Chemopreventive Potential of Artemisinin and *Rubus occidentalis* in the Progression of Oral Leukoplakia to Oral Cancer: A Preclinical Murine Study. *Int J Mol Sci*. 2025 Aug 22;26(17):8120. doi: 10.3390/ijms26178120. PMID: 40943044; PMCID: PMC12428017.

Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006

Apr;101(4):472-80. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.024. Epub 2006 Jan 19. PMID: 16545712.

Li CC, Almazrooa S, Carvo I, Salcines A, Woo SB. Architectural Alterations in Oral Epithelial Dysplasia are Similar in Unifocal and Proliferative Leukoplakia. *Head Neck Pathol.* 2021 Jun;15(2):443-460. doi: 10.1007/s12105-020-01216-1. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32939744; PMCID: PMC8134567.

Li Y, Wang B, Zheng S, He Y. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Mar;25:17-22. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.023. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30391342.

Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer.* 2010 Dec 16;10:685. doi: 10.1186/1471-2407-10-685. PMID: 21159209; PMCID: PMC3009685.

Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LC, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;7(7):CD001829. doi: 10.1002/14651858.CD001829.pub4. PMID: 27471845; PMCID: PMC6457856.

Lombardi N, Arduino PG, Lampiano M, Gambino A, Broccoletti R, Varoni EM, Lodi G. Surgical treatment compared with "wait and see" in patients affected by oral leukoplakia to prevent oral cancer: Preliminary data from a multicenter randomized controlled trial. *Oral Dis.* 2025 Mar;31(3):807-814. doi: 10.1111/odi.15058. Epub 2024 Jun 27. PMID: 38938085; PMCID: PMC12021327.

Maia HC, Pinto NA, Pereira Jdos S, de Medeiros AM, da Silveira ÉJ, Miguel MC. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo).* 2016 Jan-Mar;14(1):35-40. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3578. PMID: 27074232; PMCID: PMC4872915.

Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Apr;15(4):774-81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0842. PMID: 16614123.

Meci A, Goyal N, Goldenberg D. Malignant Transformation Rate of Oral Premalignant Disorders: A Large Database Analysis. *Laryngoscope.* 2025 May 10. doi: 10.1002/lary.32236. Epub ahead of print. PMID: 40346862.

Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer.* 1969 Oct;24(4):832-49. doi: 10.1002/1097-0142(196910)24:4<832::aid-cncr2820240427>3.0.co;2-u. PMID: 4898206.

Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018 Aug;47(7):633-640. doi: 10.1111/jop.12726. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29738071.

Meneses DO, Souza BDSN, Dutra MJ, Malta IS, Silva BO, Cançado IM, Conceição NSC, Lança MLA, Vasconcellos LMR, Kaminagakura E. Use of 4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO) in Dysplastic and Malignant Induction: In Vitro and In Vivo Studies. *Biomedicines*. 2025 Sep 10;13(9):2223. doi: 10.3390/biomedicines13092223. PMID: 41007783; PMCID: PMC12467478.

Menezes AMB, Wehrmeister FC, Sardinha LMV, Paula PDCB, Costa TA, Crespo PA, Hallal PC. Use of electronic cigarettes and hookah in Brazil: a new and emerging landscape. The Covitel study, 2022. *J Bras Pneumol*. 2023 Feb 6;49(1):e20220290. doi: 10.36416/1806-3756/e20220290. PMID: 36753212; PMCID: PMC9970375.

Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005 May-Jun;71(3):161-5. doi: 10.4103/0378-6323.16229. PMID: 16394403.

Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Apr;44(4):331-6. doi: 10.1016/j.jcms.2016.01.026. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26920045.

Mustafa MB, Hassan MO, Alhussein A, Mamoun E, El Sheikh M, Suleiman AM. Oral leukoplakia in the Sudan: clinicopathological features and risk factors. *Int Dent J*. 2019 Dec;69(6):428-435. doi: 10.1111/idj.12509. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31407319; PMCID: PMC9379077.

Naara S, Andrews C, Sikora A, Williams M, Chambers M, Myers J, Amit M. Oral Pre-malignancy: An Update on Novel Therapeutic Approaches. *Curr Oncol Rep*. 2024 Sep;26(9):1047-1056. doi: 10.1007/s11912-024-01562-1. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38865005.

Nadeau C, Kerr AR. Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):1-27. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.001. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29126487.

Nagarkar R, Wagh A, Kokane G, Roy S, Palawe V, Kulkarni N, Pawar S. Oral malignancy and its fickle blow off: A retrospective study. *J Cancer Res Ther*. 2019 Jul-Sep;15(3):604-607. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_188_18. PMID: 31169227.

Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008 Jan;37(1):1-10. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x. PMID: 18154571.

Natekar M, Raghuveer HP, Rayapati DK, Shobha ES, Prashanth NT, Rangan V, Panicker AG. A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. *J Clin Exp Dent*. 2017 Jun 1;9(6):e779-e784. doi: 10.4317/jced.53602. PMID: 28638555; PMCID: PMC5474334.

Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1947-1976. doi: 10.1111/odi.13993. Epub 2021 Sep 14. PMID: 34418233.

Öhman J, Magnusson B, Telemo E, Jontell M, Hasséus B. Langerhans cells and T cells sense cell dysplasia in oral leukoplakias and oral squamous cell carcinomas--evidence for immunosurveillance. *Scand J Immunol*. 2012 Jul;76(1):39-48. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02701.x. PMID: 22469080.

Paglioni MP, Khurram SA, Ruiz BII, Lauby-Secretan B, Normando AG, Ribeiro ACP, Brandão TB, Palmier NR, Lopes MA, da Silva Guerra EN, Meleti M, Migliorati CA, Carvalho AL, de Matos LL, Kowalski LP, Santos-Silva AR. Clinical predictors of malignant transformation and recurrence in oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022 Nov;134(5):573-587. doi: 10.1016/j.oooo.2022.07.006. Epub 2022 Jul 21. PMID: 36153299.

Palma VM, Koerich Laureano N, Frank LA, Rados PV, Visioli F. Chemoprevention in oral leukoplakia: challenges and current landscape. *Front Oral Health*. 2023 May 24;4:1191347. doi: 10.3389/froh.2023.1191347. PMID: 37293562; PMCID: PMC10244562.

Pentenero M, Castagnola P, Castillo FV, Isaevska E, Sutera S, Gandolfo S. Predictors of malignant transformation in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: An observational prospective study including the DNA ploidy status. *Head Neck*. 2023 Oct;45(10):2589-2604. doi: 10.1002/hed.27483. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37563936.

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*. 2003 Dec;39(8):770-80. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00102-7. PMID: 13679200.

Pimenta-Barros LA, Ramos-García P, González-Moles MÁ, Aguirre-Urizar JM, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Dis*. 2025 Jan;31(1):69-80. doi: 10.1111/odi.15140. Epub 2024 Sep 24. PMID: 39314164; PMCID: PMC11808172.

Pindborg JJ, Kiaer J, Gupta PC, Chawla TN. Studies in oral leukoplakias. Prevalence of leukoplakia among 10,000 persons in Lucknow, India, with special reference to use of tobacco and betel nut. *Bull World Health Organ*. 1967;37(1):109-16. PMID: 5300044; PMCID: PMC2554220.

Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological typing of oral mucosal cancer and precancer. Berlin: Springer, 1997.

Pinto AC, Caramês J, Francisco H, Chen A, Azul AM, Marques D. Malignant transformation rate of oral leukoplakia-systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Jun;129(6):600-611.e2. doi: 10.1016/j.oooo.2020.02.017. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32249069.

Porto UN, Laureano NK, Santos NS, Rodrigues AZ, Ferri CA, Lima TB, Rados PV, Hildebrand LC, Martins MA, Carrard VC, Visioli F. Leukoplakia and erythroplakia in youngsters versus older individuals: a clinicopathological retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024 Sep 1;29(5):e665-e672. doi: 10.4317/medoral.26659. PMID: 39088712; PMCID: PMC11365051.

Ramesh E, Ganesan A, Lakshmi KC, Natarajan PM. Artificial intelligence-based diagnosis of oral leukoplakia using deep convolutional neural networks Xception and MobileNet-v2. *Front Oral Health*. 2025 Mar 21;6:1414524. doi: 10.3389/froh.2025.1414524. PMID: 40191066; PMCID: PMC11968717.

Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62. doi: 10.1177/154411130301400105. PMID: 12764019.

Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent*. 2010;2010:186018. doi: 10.1155/2010/186018. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20339486; PMCID: PMC2836849.

Ries J, Agaimy A, Wehrhan F, Baran C, Bolze S, Danzer E, Frey S, Jantsch J, Möst T, Büttner-Herold M, Wickenhauser C, Kesting M, Weber M. Importance of the PD-1/PD-L1 Axis for Malignant Transformation and Risk Assessment of Oral Leukoplakia. *Biomedicines*. 2021 Feb 16;9(2):194. doi: 10.3390/biomedicines9020194. PMID: 33669300; PMCID: PMC7920045.

Rodrigues-Fernandes CI, Arboleda LPA, Vargas PA, Lopes MA, Santos-Silva AR. Oral leukoplakia in adolescents: Report of a rare case and review of the literature. *Oral Oncol*. 2021 Nov;122:105565. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105565. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673455.

Rodriguez-Lujan A, López-Jornet P, Pons-Fuster López E. Recurrence of Oral Leukoplakia after CO₂ Laser Resection: A Prospective Longitudinal Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 6;14(21):5455. doi: 10.3390/cancers14215455. PMID: 36358873; PMCID: PMC9658806.

Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. Candida in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. *Scand J Dent Res*. 1970;78(4):323-8. doi:

10.1111/j.1600-0722.1970.tb02079.x. PMID: 4097885.

Roza ALOC, Kowalski LP, William WN Jr, de Castro G Jr, Chaves ALF, Araújo ALD, Ribeiro ACP, Brandão TB, Lopes MA, Vargas PA, Santos-Silva AR; Latin American Cooperative Oncology Group–Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021 Jan;131(1):73-84. doi: 10.1016/j.oooo.2020.09.002. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33187936.

Sagalow ES, Kumar AT, Banoub RG, Xiao KB, Zhan T, Luginbuhl A, Curry JM. Recurrence of premalignant oral cavity and oropharynx lesions after pulsed diode laser treatment. *Am J Otolaryngol*. 2022 Sep-Oct;43(5):103556. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103556. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35952526.

Saldivia-Siracusa C, González-Arriagada WA. Difficulties in the Prognostic Study of Oral Leukoplakia: Standardisation Proposal of Follow-Up Parameters. *Front Oral Health*. 2021 Feb 5;2:614045. doi: 10.3389/froh.2021.614045. PMID: 35047990; PMCID: PMC8757698.

Selvam NP, Sadaksharam J, Singaravelu G, Ramu R. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: A pilot study. *J Cancer Res Ther*. 2015 Apr-Jun;11(2):464-7. doi: 10.4103/0973-1482.147703. PMID: 26148619.

Șerban AE, Părlătescu I, Milanesi E, Pelisenco IA, Dobre M, Costache M, Țovaru Ș, Perlea P. Comparative Clinical and Histopathological Study of Oral Leukoplakia in Smokers and Non-Smokers. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Feb 19;15(4):502. doi: 10.3390/diagnostics15040502. PMID: 40002653; PMCID: PMC11854442.

Shephard AJ, Mahmood H, Raza SEA, Araújo ALD, Santos-Silva AR, Lopes MA, Vargas PA, McCombe KD, Craig SG, James J, Brooks J, Nankivell P, Mehanna H, Khurram SA, Rajpoot NM. Development and validation of an artificial intelligence-based pipeline for predicting oral epithelial dysplasia malignant transformation. *Commun Med (Lond)*. 2025 May 20;5(1):186. doi: 10.1038/s43856-025-00873-z. PMID: 40394272; PMCID: PMC12092575.

Shiu MN, Chen TH. Impact of betel quid, tobacco and alcohol on three-stage disease natural history of oral leukoplakia and cancer: implication for prevention of oral cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Feb;13(1):39-45. doi: 10.1097/00008469-200402000-00007. PMID: 15075787.

Singh S, Singh J, Chandra S, Samadi FM. Prevalence of oral cancer and oral epithelial dysplasia among North Indian population: A retrospective institutional study. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020 Jan-Apr;24(1):87-92. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_347_19. Epub 2020 May 8. PMID: 32508454; PMCID: PMC7269288.

Soares AC, Gomes APN, Calderipe CB, Salum FG, Cherubini K, Martins MD, Schuch LF, Kirschnick LB, Abreu LG, Santos-Silva AR, Vasconcelos ACU. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a southern Brazilian multicenter study. *Braz Oral Res.* 2024 Aug 5;38:e069. doi: 10.1590/1807-3107bor-2024.vol38.0069. PMID: 39109766; PMCID: PMC11376665.

Sridharan G, Ramani P, Patankar S. Serum metabolomics in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Ther.* 2017 Jul-Sep;13(3):556-561. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1233_16. PMID: 28862226.

Sroussi H, Villa A, Alhadlaq MA, Ikeda K, Velupillai S, Treister N, Monreal AV, Vacharotayangul P, Lodolo M, Woo SB. Imiquimod for the treatment of oral leukoplakia: A two-center retrospective study. *Oral Dis.* 2025 Feb;31(2):444-451. doi: 10.1111/odi.15069. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39007165.

Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J.* 2017 Dec;223(9):655-661. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.881. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29097794.

Stich HF, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. *Cancer Lett.* 1988 May;40(1):93-101. doi: 10.1016/0304-3835(88)90266-2. PMID: 3370632.

Stojanov IJ, Woo SB. Malignant Transformation Rate of Non-reactive Oral Hyperkeratoses Suggests an Early Dysplastic Phenotype. *Head Neck Pathol.* 2022 Jun;16(2):366-374. doi: 10.1007/s12105-021-01363-z. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34255278; PMCID: PMC9187802.

Sundberg J, Korytowska M, Holmberg E, Bratel J, Wallström M, Kjellström E, Blomgren J, Kovács A, Öhman J, Sand L, Hirsch JM, Giglio D, Kjeller G, Hasséus B. Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia-A prospective longitudinal multi-centre study. *PLoS One.* 2019 Dec 6;14(12):e0225682. doi: 10.1371/journal.pone.0225682. PMID: 31810078; PMCID: PMC6897554.

Tal H, Cohen MA, Lemmer J. Clinical and histological changes following cryotherapy in a case of widespread oral leukoplakia. *Int J Oral Surg.* 1982 Feb;11(1):64-8. doi: 10.1016/s0300-9785(82)80051-3. PMID: 6811460.

Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020 Dec;50(4):398-402. doi: 10.4997/JRCPE.2020.409. PMID: 33469615.

Talreja L, Goyal R, Yadav D, Singh N, Kalita S, Jaiswal SB. Evaluation of Clinical Outcomes and Recurrence After Surgical Excision of Oral Leukoplakia: A Prospective Cohort Study. *Cureus.* 2024 Oct 16;16(10):e71593. doi: 10.7759/cureus.71593. PMID: 39552995; PMCID: PMC11566345.

The jamovi Project (2024). jamovi. (Version 2.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, Eisenberg E, Upadhyaya JD, Lingen MW, Vigneswaran N, Woo SB, Bhattacharyya I, Bilodeau EA, Carlos R, Islam MN, Leon ME, Lewis JS Jr, Magliocca KR, Mani H, Mehrad M, Purgina B, Richardson M, Wenig BM, Cohen DM. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head Neck Pathol*. 2021 Jun;15(2):572-587. doi: 10.1007/s12105-020-01262-9. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33415517; PMCID: PMC8134585.

Tovaru S, Costache M, Perlea P, Caramida M, Totan C, Warnakulasuriya S, Parlatescu I. Oral leukoplakia: A clinicopathological study and malignant transformation. *Oral Dis*. 2023 May;29(4):1454-1463. doi: 10.1111/odi.14123. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34982498.

van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol*. 2002 Sep;38(6):521-6. doi: 10.1016/s1368-8375(01)00125-7. PMID: 12167428.

van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*. 1997 Sep;33(5):291-301. doi: 10.1016/s1368-8375(97)00002-x. PMID: 9415326.

van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Nov 1;20(6):e685-92. doi: 10.4317/medoral.21007. PMID: 26449439; PMCID: PMC4670248.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):317-23. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.016. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18674954.

Wang QM, Huang XY, Guan WQ. Expressions of Interleukin-27 in Oral Lichen Planus, Oral Leukoplakia, and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Inflammation*. 2022 Jun;45(3):1023-1038. doi: 10.1007/s10753-021-01599-5. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35064378.

Wang Y, Tang H, Wang K, Zhao Y, Xu J, Fan Y. Clinical evaluation of photodynamic therapy for oral leukoplakia: a retrospective study of 50 patients. *BMC Oral Health*. 2024 Jan 3;24(1):9. doi: 10.1186/s12903-023-03791-5. PMID: 38172857; PMCID: PMC10765792.

Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar;45(3):155-66. doi: 10.1111/jop.12339. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26189354.

Warnakulasuriya S, Chen THH. Areca Nut and Oral Cancer: Evidence from Studies Conducted in Humans. *J Dent Res*. 2022 Sep;101(10):1139-1146. doi: 10.1177/00220345221092751. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35459408; PMCID: PMC9397398.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x. PMID: 17944749.

Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1862-1880. doi: 10.1111/odi.13704. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33128420.

Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008 Mar;37(3):127-33. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x. PMID: 18251935.

Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):582-590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29673799.

Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2020 Jan;64(1):25-37. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.004. PMID: 31735231.

Wils LJ, Poell JB, Peferoen LAN, Evren I, Brouns ER, de Visscher JGAM, van der Meij EH, Brakenhoff RH, Bloemena E. The role of differentiated dysplasia in the prediction of malignant transformation of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2023 Nov;52(10):930-938. doi: 10.1111/jop.13483. Epub 2023 Sep 25. PMID: 37749621.

World Health Organization – WHO. WHO Tumour Classification Online: Tumours of the Head and Neck [Internet]. 5th . International Agency for Research on Cancer, Publisher. 2022. Available online: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/52/103> (accessed 7 June 2025).

Yang M, Chen X, Cheng C, Yan W, Guo R, Wang Y, Zhang H, Chai J, Cheng Y, Zhang F. Cucurbitacin B induces ferroptosis in oral leukoplakia via the SLC7A11/mitochondrial oxidative stress pathway. *Phytomedicine*. 2024 Jul;129:155548. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155548. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38583347.

Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Chen TA. Clinicopathological

characteristics and treatment outcomes of oral leukoplakia by carbon dioxide laser excision in the elderly patients. *Head Neck*. 2020 May;42(5):1014-1023. doi: 10.1002/hed.26074. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31930772; PMCID: PMC7216872.

Yang SW, Lee YS, Wu PW, Chang LC, Hwang CC. A Retrospective Cohort Study of Oral Leukoplakia in Female Patients-Analysis of Risk Factors Related to Treatment Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 6;18(16):8319. doi: 10.3390/ijerph18168319. PMID: 34444068; PMCID: PMC8393383.

Yao YL, Wang YF, Li CX, Wu L, Tang GY. Management of oral leukoplakia by ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy: A 3-year retrospective study of 48 patients. *Lasers Surg Med*. 2022 Jul;54(5):682-687. doi: 10.1002/lsm.23534. Epub 2022 Mar 7. PMID: 35253237; PMCID: PMC9314786.

Yu CH, Chen HM, Hung HY, Cheng SJ, Tsai T, Chiang CP. Photodynamic therapy outcome for oral verrucous hyperplasia depends on the clinical appearance, size, color, epithelial dysplasia, and surface keratin thickness of the lesion. *Oral Oncol*. 2008 Jun;44(6):595-600. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.08.016. Epub 2008 Jan 18. PMID: 18203648.

Zhang C, Li B, Zeng X, Hu X, Hua H. The global prevalence of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis from 1996 to 2022. *BMC Oral Health*. 2023 Sep 6;23(1):645. doi: 10.1186/s12903-023-03342-y. PMID: 37670255; PMCID: PMC10481497.

Zhang R, Gao T, Wang D. Photodynamic therapy (PDT) for oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis of single-arm studies examining efficacy and subgroup analyses. *BMC Oral Health*. 2023 Aug 13;23(1):568. doi: 10.1186/s12903-023-03294-3. PMID: 37574560; PMCID: PMC10424357.