



ARTIGO ORIGINAL

## A morphological classification for vocal fold leukoplakia<sup>☆</sup>



Min Chen<sup>a,b</sup>, Changjiang Li<sup>a,b</sup>, Yue Yang<sup>a,b</sup>, Lei Cheng<sup>a,b,\*</sup> e Haitao Wu<sup>id a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Fudan University, Eye, Ear, Nose, and Throat Hospital, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Xangai, China

<sup>b</sup> Shanghai Key Clinical, Disciplines of Otorhinolaryngology, Xangai, China

Recebido em 16 de março de 2018; aceito em 25 de abril de 2018

Disponível na Internet em 26 de julho de 2019

### KEYWORDS

Vocal fold;  
Leukoplakia;  
Morphological;  
Pathological;  
Dysplasia

### Abstract

**Introduction:** There is still no general method for discriminating between benign and malignant leukoplakia and identifying vocal fold leukoplakia.

**Objective:** To evaluate the reliability of a morphological classification and the correlation between morphological types and pathological grades of vocal fold leukoplakia.

**Methods:** A total of 375 patients with vocal fold leukoplakia between 2009 and 2015 were retrospectively reviewed. Two observers divided the vocal fold leukoplakia into flat and smooth, elevated and smooth, and rough type on the basis of morphological appearance. The inter-observer reliability was evaluated and the results of classification from both observers were compared with final pathological grades. Clinical characteristics between low risk and high risk group were also analyzed.

**Results:** The percentage inter-observer agreement of the morphological classification was 78.7% ( $\kappa = 0.615$ ,  $p < 0.001$ ). In the results from both observers, the morphological types were significantly correlated with the pathological grades ( $p_1 < 0.001$ ,  $p_2 < 0.001$ , Kruskal–Wallis test;  $r_1 = 0.646$ ,  $p_1 < 0.001$ ,  $r_2 = 0.539$ ,  $p_2 < 0.001$ , Spearman Correlation Analysis). Multivariate analysis showed patient's age ( $p = 0.018$ ), the size of lesion ( $p < 0.001$ ), and morphological type ( $p < 0.001$ ) were significantly different between low risk group and high risk group. Combined receiver operating characteristic curve analysis of significant parameters revealed an area under the receiver operating characteristic curve of 0.863 (95% CI 0.823–0.903,  $p < 0.001$ ).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.014>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Chen M, Li C, Yang Y, Cheng L, Wu H. A morphological classification for vocal fold leukoplakia. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:588–96.

\* Autores para correspondência.

E-mails: [eentchenglei@163.com](mailto:eentchenglei@163.com) (L. Cheng), [eentwuhaitao@163.com](mailto:eentwuhaitao@163.com) (H. Wu).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**Conclusions:** The proposed morphological classification of vocal fold leukoplakia was consistent between observers and morphological types correlated with pathological grades. Patient's age, the size of lesion, and morphological type might enable risk stratification and provide treatment guidelines for vocal fold leukoplakia.

© 2019 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## PALAVRAS-CHAVE

Prega vocal;  
Leucoplasia;  
Morfológico;  
Patológico;  
Displasia

## Classificação morfológica das leucoplasias de prega vocal

### Resumo

**Introdução:** Ainda não há um método universal estabelecido para diferenciar entre a leucoplasia benigna e maligna ou identificar as leucoplasias das pregas vocais.

**Objetivo:** Avaliar a confiabilidade de uma classificação morfológica e a correlação entre os tipos morfológicos e os graus histopatológicos das leucoplasias de pregas vocais.

**Método:** Os registros de 375 pacientes com leucoplasia da prega vocal assistidos entre 2009 e 2015 foram revisados retrospectivamente. Dois observadores dividiram a leucoplasia da prega vocal entre tipo plano e liso, elevado e liso, e rugoso, com base na aparência morfológica. A confiabilidade interobservador foi avaliada e os resultados de classificação de ambos os observadores foram comparados com os graus histopatológicos finais. As características clínicas entre os grupos de baixo risco e alto risco também foram analisadas.

**Resultados:** A porcentagem da concordância interobservador da classificação morfológica foi de 78,7% ( $\kappa = 0,615$ ,  $p < 0,001$ ). Nos resultados de ambos os observadores, os tipos morfológicos correlacionaram-se significativamente com os graus histopatológicos ( $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,001$ , teste de Kruskal-Wallis;  $r_1 = 0,646$ ,  $p_1 < 0,001$ ,  $r_2 = 0,539$ ,  $p_2 < 0,001$ , análise de correlação de Spearman). A análise multivariada mostrou que a idade do paciente ( $p = 0,018$ ), o tamanho da lesão ( $p < 0,001$ ) e o tipo morfológico ( $p < 0,001$ ) foram significativamente diferentes entre o grupo de baixo risco e o de alto risco. A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) combinada de parâmetros significativos revelou uma área sob a curva de 0,863 (IC 95%: 0,823  $\pm$  0,903,  $p < 0,001$ ).

**Conclusões:** A classificação morfológica proposta para leucoplasia de prega vocal foi consistente entre observadores e os tipos morfológicos correlacionaram-se com os graus histopatológicos. A idade do paciente, o tamanho da lesão e o tipo morfológico podem permitir a estratificação de risco e fornecem diretrizes de tratamento para a leucoplasia da prega vocal.

© 2019 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

A leucoplasia da prega vocal é uma lesão anormal de mucosa que se manifesta com placas brancas epiteliais planas ou espessas ou manchas e que não podem ser definidas como qualquer outra condição.<sup>1</sup> As alterações histopatológicas continuam a ser os pilares do diagnóstico preciso e orientação decisiva para o seu tratamento.<sup>2</sup> O sistema de displasia (SD), uma classificação histopatológica de 5 graus para leucoplasia de prega vocal, inclusive os tipos leucoplasia não displásica, displasia leve, displasia moderada, displasia grave e carcinoma, é o mais frequentemente usado.<sup>3,4</sup> Existe uma tendência de classificação em outros órgãos com um sistema de 2 graus, uma classificação de dois níveis, como "sem displasia/displasia leve" – baixo risco e "displasia moderada ou grave" – alto risco, que foi introduzido no *Blue Book 2017* da Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>5</sup>

Ainda não há consenso sobre o tratamento da leucoplasia das pregas vocais.<sup>1</sup> A importância clínica da leucoplasia da prega vocal reside na sua tendência a se transformar em carcinoma invasivo. As taxas de transformação maligna relatadas de displasia laríngea variam entre 11% e 25%, mas a identificação de quais pacientes terão suas lesões transformadas em carcinoma ainda é complexa.<sup>6,7</sup> Para os pacientes com lesões sem displasia, o tratamento excisional não é necessário e os tratamentos cirúrgicos imediatos não são considerados para pacientes com leucoplasia displásica leve das pregas vocais, devido ao baixo risco de transformação maligna em curto prazo.<sup>8</sup> Entretanto, não há método não cirúrgico objetivo disponível para avaliar o grau de displasia e a presença de alteração maligna e como os médicos frequentemente se preocupam com o fato de que se não fizerem o suficiente a lesão poderá levar à progressão para carcinoma de células escamosas da laringe (CCEL) invasivo, a terapia cirúrgica ainda continua a ser a mais amplamente

estudada modalidade de tratamento.<sup>9,10</sup> A análise histopatológica pós-operatória revelou taxas distintas de displasia relatadas por diferentes grupos. Isenberg et al.<sup>11</sup> e Cui et al.<sup>12</sup> relataram que aproximadamente 50% dos pacientes com diagnóstico clínico de leucoplasia de prega vocal não apresentam displasia, indica que esses pacientes receberam tratamento cirúrgico desnecessário. Por essa razão, esperamos encontrar uma ferramenta não invasiva para discriminar leucoplasias benignas de malignas e identificar a leucoplasia apropriada com indicação para tratamento cirúrgico ou não cirúrgico.

A endoscopia com geração de imagens de banda estreita (do inglês *Narrow Band Imaging* – NBI) é uma das ferramentas modernas que melhoram a avaliação das lesões laringeas, a qual mostrou ser capaz de distinguir padrões benignos e malignos na leucoplasia das cordas vocais.<sup>13,14</sup> Entretanto, a NBI não se concentra nas características biológicas da leucoplasia em si, mas destaca sua vascularização.<sup>15</sup> A obstrução visual por uma camada espessa de queratina que cobre a corda vocal também limita sua aplicação.<sup>16</sup> No entanto, a laringoscopia normal sob luz branca (WL) foi a ferramenta mais comum para a leucoplasia de prega vocal, que mostra a lesão de forma mais direta e clara.

Atualmente, os estudos sobre a classificação da leucoplasia das pregas vocais por características morfológicas são muito limitados,<sup>8,17</sup> o que compromete o estabelecimento de um tratamento padrão para a leucoplasia das pregas vocais. Uma abordagem confiável e prática é necessária para melhor classificar a leucoplasia das pregas vocais através de suas características morfológicas e identificar o grau de displasia.

Aqui nós propomos uma nova classificação para a leucoplasia de prega vocal com base nas alterações morfológicas sob o laringoscópio. O objetivo deste estudo foi avaliar a confiabilidade dessa classificação morfológica e a correlação entre os tipos morfológicos e os graus histopatológicos da leucoplasia de pregas vocais. Tentamos analisar se os tipos morfológicos poderiam refletir os graus histopatológicos. Para atingir nosso objetivo, foi feito um estudo clínico-patológico de 375 casos com leucoplasia de prega vocal.

## Método

### Pacientes

O protocolo deste estudo retrospectivo foi aprovado pelo conselho de ética institucional do Eye, Ear, Nose and Throat Hospital da Universidade de Fudan, Xangai, China (n° 2017042-1). Os pacientes para este estudo foram incluídos de fevereiro de 2009 a junho de 2015. Foram diagnosticados 604 pacientes ambulatoriais principalmente com leucoplasia de prega vocal de acordo com a laringoscopia rígida feita em consultório. Desses, 375 pacientes submetidos à cirurgia microlaringea e histopatologicamente diagnosticados com queratose ou disqueratose com hiperplasia, sem displasia, displasia ou carcinoma foram incluídos neste estudo. Pacientes sem imagens pré-operatórias de exame laringoscópico feito no consultório, remoção cirúrgica de lesões ou registros patológicos pós-operatórios foram excluídos.

### Dados clínicos

Dados clínicos, inclusive idade, sexo, imagens laringoscópicas pré-operatórias e registros histopatológicos pós-operatórios foram coletados. O tamanho da lesão foi registrado como < 50% (a soma de toda a extensão da leucoplasia é menor do que metade do comprimento de uma corda vocal inteira) ou > 50% (a soma de toda a extensão da leucoplasia é maior do que a metade do comprimento de uma corda vocal inteira).<sup>8,17</sup> O envolvimento da comissura anterior foi definido como a presença de leucoplasia na comissura anterior das cordas vocais.

### Tipos morfológicos

Os tipos morfológicos de leucoplasia de prega vocal avaliados pela laringoscopia rígida pré-operatória foram categorizados em: plano e liso, elevado e liso e rugoso.<sup>18</sup> A definição é apresentada da seguinte forma:

Tipo plano e liso – Superfície: lisa; Margem: lesão sem margens elevadas, contínua com a mucosa circundante; Textura: homogênea, regular; Lesão apresenta coloração uniforme (fig. 1A).

Tipo elevado e liso – Superfície: lisa; Margem: lesão com margens elevadas, nitidamente demarcadas da mucosa circundante; Textura: homogênea, regular; Lesão apresenta coloração uniforme (fig. 1C).

Tipo rugoso – Superfície: rugosa, corrugada; Margem: lesão com margens elevadas, nitidamente demarcadas da mucosa circundante; Textura: não homogênea, irregular; Lesão apresenta coloração irregular e geralmente acompanhada de erosão ou ulceração (fig. 1E).

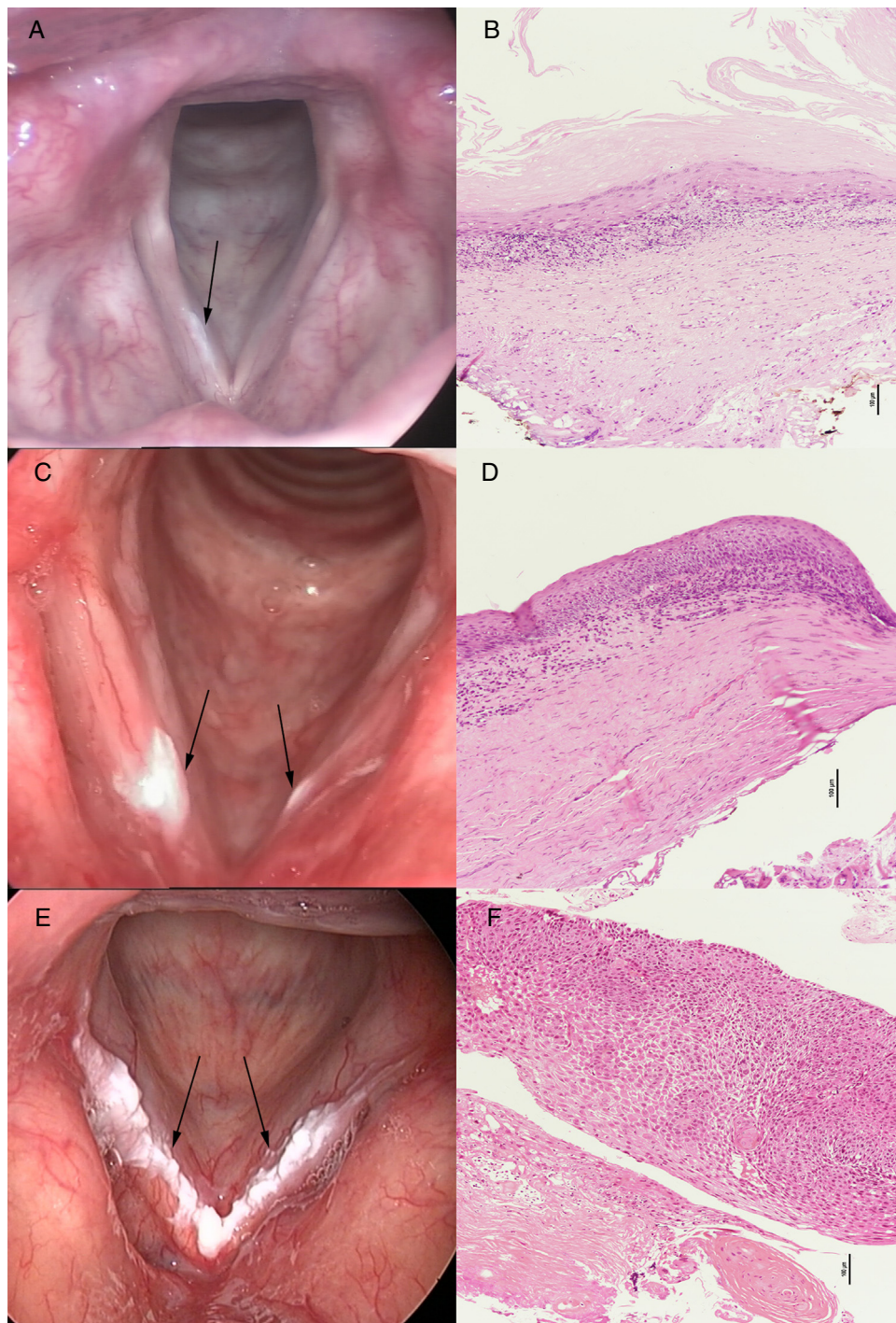
Quando vários tipos de leucoplasia coexistiam, as leucoplasias elevadas e lisas foram determinadas na presença de leucoplasia plana e lisa e elevada e lisa nas pregas vocais; a leucoplasia rugosa foi determinada na presença de uma lesão áspera nas cordas vocais.

Dois observadores, um laringologista experiente e um residente de otorrinolaringologia, cegos para as informações clínicas dos pacientes e resultados histopatológicos no pós-operatório, classificaram independentemente cada imagem da laringoscopia pré-operatória de acordo com a definição mencionada acima. A confiabilidade interobservador da classificação morfológica foi avaliada.

### Tratamento

O consentimento informado por escrito para a cirurgia foi fornecido por todos os pacientes. A intubação endotraqueal e as lesões glóticas completas foram visualizadas com um microscópio binocular (ZEISS S88, Carl Zeiss Shanghai Co.). A ressecção completa por laser de CO<sub>2</sub> (Lumenis 40C, Yokneam 20692, Israel) foi feita em todos os pacientes sob anestesia geral. Cada paciente recebeu alta hospitalar no dia seguinte após a cirurgia. Pacientes com leucoplasia bilateral foram tratados com procedimentos em estágios. Quando o resultado histopatológico pós-operatório mostrava a presença de carcinoma de células escamosas, cirurgias mais radicais eram planejadas. As consultas de seguimento do tratamento pós-operatório foram agendadas para cada um a três meses no primeiro ano e depois a cada três a





**Figura 1** Resultados histopatológicos da leucoplasia do tipo plano e liso (A), leucoplasia do tipo elevado e liso (C) e tipo rugoso (E) mostraram hiperplasia escamosa sem displasia (B), hiperplasia escamosa com displasia leve (D) e carcinoma de células escamosas (F), respectivamente.

seis meses nos anos seguintes. Os pacientes foram avaliados através de exame de laringoscopia rígida (Panasonic GP-KS822) feito em consultório.

#### Avaliação histológica

Todos os tecidos foram rotineiramente processados para exame histopatológico. As lâminas fixadas em formalina e

embebidas em parafina foram examinadas independentemente e classificadas histologicamente por três patologistas no departamento de patologia do Eye, Ear, Nose and Throat Hospital da Universidade de Fudan, Xangai, China. A avaliação histológica foi feita de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde de 2005,<sup>3</sup> nas quais a leucoplasia de pregas vocais é dividida nas seguintes categorias: hiperplasia de células escamosas sem displasia; displasia leve; displasia moderada; displasia grave; carcinoma *in situ*

**Tabela 1** Características clínicas dos pacientes com leucoplasia de prega vocal

Variáveis	Total	Baixo risco	Alto risco	p
<i>Idade (anos)</i>		53,46±10,05	59,34±8,89	< 0,001 <sup>a</sup>
< 60	218 (58,4%)	83	135	< 0,001 <sup>b</sup>
≥ 60	157 (41,6%)	28	129	
<i>Sexo</i>				0,400 <sup>b</sup>
Masculino	364 (97,1%)	109	255	
Feminino	11 (2,9%)	2	9	
<i>Local</i>				0,395 <sup>b</sup>
Unilateral	283 (75,5%)	87	196	
Bilateral	92 (24,5%)	24	68	
<i>Tamanho</i>				< 0,001 <sup>b</sup>
< 50%	252 (67,2%)	107	15	
≥ 50%	123 (32,8%)	4	119	
<i>Comissura anterior afetada</i>				0,126 <sup>b</sup>
Sim	16 (4,3%)	2	14	
Não	359 (95,7%)	109	250	
<i>Tipo clínico</i>				
Plano e liso	25 (6,7%)	25	0	$p_1 < 0,001^c$
Elevado e liso	154 (41,0%)	71	83	$p_2 < 0,001^c$
Rugoso	196 (52,3%)	15	181	$p_3 < 0,001^c$

<sup>a</sup> Teste *t* de Student.

<sup>b</sup> Teste do qui-quadrado.

<sup>c</sup> Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi ( $p_1$ , plano e liso vs. elevado e liso;  $p_2$ , elevado e liso vs. rugoso;  $p_3$ , rugoso vs. plano e liso).

e carcinoma de células escamosas. A hiperplasia de células escamosas sem displasia descreve um aumento no número de células, mas a arquitetura mostra uma estratificação regular e não há atipia celular. A displasia leve descreve uma discreta atipia citológica, mais acentuada no terço basal do epitélio. A displasia moderada descreve atipia citológica mais acentuada e alterações que se apresentam nos dois terços inferiores do epitélio. A displasia grave descreve a atipia citológica que envolve mais de dois terços da espessura epitelial. O carcinoma descreve anormalidades arquiteturais de espessura total nas camadas celulares viáveis acompanhadas de atipias citológicas.<sup>3,4</sup>

### Análise estatística

A análise estatística dos dados foi feita no *software* SPSS, versão 23.0 (IBM Corporation, 2015, EUA). A confiabilidade interobservador da classificação morfológica foi determinada pelo teste Kappa. O teste de Kruskal-Wallis e a análise de correlação de Spearman foram usados para analisar os graus patológicos de leucoplasia plana e lisa, elevada e lisa e rugosa, identificados por ambos os observadores, respectivamente. A proporção de ausência de displasia e carcinoma em três tipos de leucoplasia foi calculada, respectivamente. Em seguida, a classificação morfológica e outros parâmetros clínicos foram comparados entre grupo de baixo risco e grupo de alto risco através de análise univariada e análise logística multivariada. Os parâmetros clínicos foram analisados pelo teste *t* de Student para variáveis contínuas, teste do qui-quadrado para variáveis binárias e teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Nemenyi, para aqueles que consistiam

em vários grupos independentes. A acurácia diagnóstica das características clínicas da leucoplasia de prega vocal foi avaliada com o uso da área sob a curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristics*) e regressão logística. Valores de *p* bilaterais < 0,05 foram considerados significativos.

### Resultados

Foram incluídos neste estudo 375 pacientes diagnosticados com leucoplasia de prega vocal, dos quais 364 (97,1%) eram do sexo masculino e 11 (2,9%) do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 57,6 ± 9,6 anos, variou de 31 a 86 anos. As características das informações basais dos pacientes são mostradas na [tabela 1](#). Os resultados das classificações patológicas de 5 e 2 graus são mostrados na [tabela 2](#).

**Tabela 2** Grau histopatológico de leucoplasia da prega vocal em 375 casos

Grau patológico	Número de pacientes (%)
Grupo de baixo risco	111 (29,6%)
Sem displasia	39 (10,4%)
Displasia leve	72 (19,2%)
Grupo de alto risco	264 (70,4%)
Displasia moderada	51 (13,6%)
Displasia grave	145 (38,7%)
Carcinoma de células escamosas	68 (18,1%)

**Tabela 3** Diagnóstico morfológico e histopatológico da leucoplasia de prega vocal

	Plano e liso		Elevado e liso		Rugoso		p	
	Observador	Observador	Observador	Observador	Observador	Observador	Observador	Observador
	1	2	1	2	1	2	1	2
Sem displasia	17	13	20	22	2	4		
Displasia leve	8	10	51	46	13	16	<0,001 <sup>a</sup>	<0,001 <sup>a</sup>
Displasia moderada	0	3	39	32	12	16	<0,001 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
Displasia grave	0	2	36	35	109	108	<0,001 <sup>c</sup>	<0,001 <sup>c</sup>
Carcinoma	0	0	8	10	60	58	<0,001 <sup>d</sup>	<0,001 <sup>d</sup>
Total	25	28	154	145	196	202		

<sup>a</sup> Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi, plano e liso vs. elevado e liso.

<sup>b</sup> Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi, plano e liso vs. rugoso.

<sup>c</sup> Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Nemenyi, elevado e liso vs. rugoso.

<sup>d</sup> Análise de correlação de Spearman.

Foram identificadas 375 imagens laringoscópicas pré-operatórias por dois observadores (tabela 3). A porcentagem de concordância interobservador entre o laringologista experiente e o residente de otorrinolaringologia foi de 78,7% ( $\kappa$ -valor = 0,615,  $p < 0,001$ ).

Nos resultados de ambos os observadores (tabela 3), foram observadas diferenças significante nos graus histopatológicos entre os três tipos morfológicos de acordo com o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Nemenyi (plano e liso vs. elevado e liso,  $p < 0,001$  e  $p_2 < 0,001$ ; plano e liso vs. rugoso,  $p_1 < 0,001$  e  $p_2 < 0,001$ ; elevado e liso vs. rugoso,  $p_1 < 0,001$  e  $p_2 < 0,001$ , respectivamente). Os tipos morfológicos revelaram uma correlação significativa com os graus histopatológicos através da análise de correlação de Spearman ( $r_1 = 0,553$ ,  $p_1 < 0,001$ ;  $r_2 = 0,498$ ,  $p_2 < 0,001$ , respectivamente) ( $r_1$ ,  $p_1$ , observador 1;  $r_2$ ,  $p_2$ , observador 2).

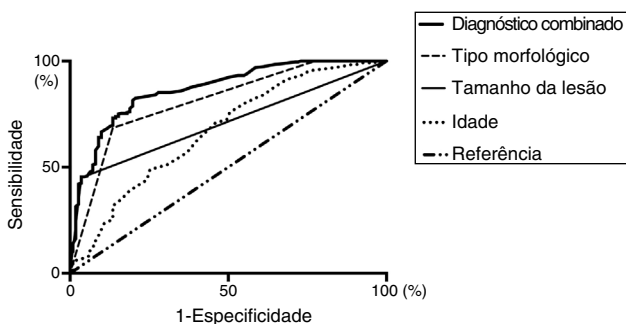
Com base nos resultados consistentes entre os dois observadores, os dados a seguir foram avaliados pelo laringologista experiente (Observador 1). A incidência de ausência de displasia na leucoplasia plana e lisa, elevada e lisa e rugosa foi de 68%, 13,0% e 1,0%; a incidência de carcinoma em leucoplasia plana e lisa, elevada e lisa e rugosa foi 0%, 5,2%, 30,6%.

As características clínicas foram comparadas entre o grupo de baixo risco e o de alto risco. A análise univariada

é apresentada na tabela 1. Idade (*odds ratio* = 0,495, IC 95%: 0,276-0,885,  $p = 0,018$ ), o tamanho da lesão (*odds ratio* = 0,102, IC% 95 = 0,034  $\pm$  0,300,  $p < 0,001$ ) e tipo morfológico (*odds ratio* = 0,145; IC95%: 0,076  $\pm$  0,278;  $p < 0,001$ ) foram significativamente diferentes entre os dois grupos, como demonstrado pela análise de regressão logística multivariada. A AUC para idade, tamanho da lesão e tipo morfológico foi de 0,670 (IC95%: 0,608-0,732,  $p < 0,001$ ), 0,707 (IC95%: 0,655 0,759,  $p < 0,001$ ) e 0,811 (IC95%: 0,762-0,859,  $p < 0,001$ ), respectivamente. A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) combinada de parâmetros significantes revelou uma AUC de 0,863 (IC95%: 0,823  $\pm$  0,903,  $p < 0,001$ ) (fig. 2).

## Discussão

A leucoplasia de prega vocal engloba uma variedade de estados benignos, pré-malignos e lesões malignas.<sup>19</sup> Embora novas ferramentas endoscópicas, imagens de banda estreita, tomografia de coerência óptica e endoscópio de contato, tenham sido desenvolvidos para melhorar a caracterização da leucoplasia das pregas vocais, a laringoscopia sob luz branca (WL) é mais comumente aplicada na prática clínica.<sup>13,20,21</sup> A capacidade do laringoscópio rígido ou flexível de visualizar e caracterizar as lesões das cordas vocais continua a melhorar. Os laringoscópios atualmente usados em nossos consultórios permitem uma identificação precisa da superfície, margem, textura e tamanho da lesão. Em alguns relatos, a leucoplasia de pregas vocais foi dividida em três grupos morfológicos: tipo superficial, tipo exofítico e tipo ulcerativo ou estratificados pelo escore de características morfológicas.<sup>8,17,22</sup> Em concordância com estudos recentes,<sup>23,24</sup> propusemos uma classificação nova e simples para a leucoplasia de prega vocal com base nas características morfológicas visualizadas pelo laringoscópio normal sob luz branca. Em nosso estudo, 375 imagens laringoscópicas foram classificadas em três tipos por um otorrinolaringologista experiente e um residente em otorrinolaringologia de forma independente, cegados para as características clínicas dos pacientes e resultados patológicos no pós-operatório. Apresentamos achados consistentes de confiabilidade interobservador



**Figura 2** Análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e Áreas Sob a Curva (AUC) de preditores independentes para diferenciar entre baixo risco e alto risco de leucoplasia da prega vocal.



aceitável para a classificação morfológica da leucoplasia de prega vocal (tabela 3). Verificou-se que houve uma concordância moderada entre dois observadores. Esse achado pode nos levar a supor que essa classificação morfológica que propõe uma descrição uniforme da leucoplasia de pregas vocais pode ser usada na prática clínica. Além disso, esse método de classificação proposto foi baseado na aparência macroscópica visualizada pelo laringoscópio normal, que pode ser recomendado e popularizado em várias instituições.

Recentemente, as características macroscópicas da leucoplasia de prega vocal têm sido associadas a alterações histopatológicas que continuam a ser a base do diagnóstico, prognóstico e orientação precisos para o tratamento.<sup>2,4</sup> Definimos três tipos como fase inicial, intermediária e avançada, com base nas características macroscópicas. Nos resultados de ambos os observadores, as características morfológicas revelaram uma correlação significativa com os graus histopatológicos da leucoplasia de prega vocal após o teste de Kruskal-Wallis e a análise de correlação de Spearman. Essa relação também foi observada em outro estudo.<sup>22</sup> O mesmo foi encontrado na análise da leucoplasia de outros locais. A leucoplasia oral homogênea e não homogênea tem características histopatológicas distintas e o risco de displasia aumenta em pacientes com leucoplasia oral não homogênea.<sup>25-27</sup> Além disso, a morfologia dos microvasos da mucosa superficial sob a imagem de banda estreita (NBI) foi considerada como associada ao grau de displasia da leucoplasia vocal.<sup>28</sup> Estudos futuros se concentrarão na relação entre as características morfológicas da lesão em si, microvasos da mucosa e características histopatológicas. A combinação de laringoscopia com WL e NBI pode ser benéfica no diagnóstico preciso da leucoplasia de prega vocal.

A análise histopatológica pós-operatória revelou taxas distintas de displasia relatadas por diferentes grupos. Isenberg<sup>11</sup> verificou que 53% das 208 lesões hiperqueratóticas das pregas vocais podiam não apresentar displasia; Cui<sup>12</sup> relatou que 54,2% dos 555 casos com leucoplasia de prega vocal apresentavam hiperplasia sem displasia; Yang<sup>29</sup> e Zhu<sup>30</sup> observaram que 54,5% e 61,6%, respectivamente, dos pacientes com leucoplasia de prega vocal apresentavam o tipo não displásico, enquanto no presente estudo a taxa de ausência de displasia na leucoplasia de prega vocal foi de apenas 39 (10,4%) dos 375 casos, o que é significativamente inferior aos achados dos autores mencionados anteriormente. Diferentes estratégias de tratamento para os três tipos morfológicos de leucoplasia de prega vocal que aplicamos podem contribuir para a menor taxa de ausência de displasia. Nos grupos do tipo plano e liso, tipo elevado e liso e tipo rugoso, a proporção de ausência de displasia gradualmente diminuiu; e, ao contrário, a proporção de carcinoma gradualmente aumentou. Assim, o tratamento conservador e a observação cuidadosa foram recomendados para pacientes com leucoplasia plana e lisa e leucoplasia elevada e lisa e a cirurgia só foi considerada quando o tratamento conservador se mostrou ineficaz. O tratamento cirúrgico foi feito o mais rapidamente possível em pacientes com leucoplasia rugosa.

Os profissionais médicos frequentemente se preocupam com o fato de que, se não fizerem o suficiente, isso pode resultar em progressão para CCEL invasivo, enquanto que o tratamento excessivo da leucoplasia de pregas vocais que

não progride pode causar cicatrizes nas cordas vocais e deterioração da voz. Ainda não é possível diferenciar a lesão benigna da maligna sem uma avaliação histológica.<sup>31</sup>

Até o momento, a terapia cirúrgica continua a ser a modalidade de tratamento mais amplamente estudada e a excisão das lesões é necessária antes do diagnóstico histológico.<sup>9,10</sup> Portanto, vários casos de leucoplasia sem displasia, que não apresentam potencial pré-maligno, receberam tratamento cirúrgico desnecessário na prática clínica. Um dos motivos foi a falta de padrões para avaliar o grau de displasia da leucoplasia de pregas vocais. No presente estudo, propusemos uma classificação morfológica com o objetivo de avaliar os graus histopatológicos para a leucoplasia de prega vocal. Como relatamos anteriormente, a eficácia do tratamento não cirúrgico para leucoplasia de pregas vocais do tipo plana e lisa, e elevada e lisa, é melhor em comparação com a leucoplasia de prega vocal rugosa. A taxa de resposta completa do tratamento não cirúrgico para leucoplasia plana e lisa foi de até 80,3%.<sup>18</sup> Portanto, esse método de classificação pode ser útil para orientar o tratamento da leucoplasia de prega vocal.

Que seja de nosso conhecimento, poucos estudos se concentraram em correlacionar a aparência clínica com as alterações histopatológicas da leucoplasia de prega vocal. Contrário aos achados de que o aspecto superficial da leucoplasia não era um prognosticador confiável da gravidade da displasia,<sup>32</sup> verificamos que a aparência microscópica se correlacionava com os graus histopatológicos. Diferentes métodos de classificação podem levar a discrepâncias. A aparência da leucoplasia foi avaliada com base apenas na superfície da lesão por Zeitels et al.,<sup>32</sup> enquanto nossa classificação incluiu três parâmetros: superfície, margem e textura. De acordo com as ideias de estudos anteriores,<sup>22,25-27</sup> acreditamos que a textura não pode ser ignorada ao se avaliar uma leucoplasia. Além disso, o tamanho da amostra de Zeitels et al. e a de nosso estudo foi de 52 pacientes *versus* 375 e as diferenças no poder das análises podem ser outra razão para explicar os diferentes achados de ambos os estudos. Nossos achados estão de acordo com os resultados de Fang et al.,<sup>22</sup> em que a idade do paciente e as características laringoscópicas foram o fator preditivo independente para estratificação de risco. No entanto, a diferença do tamanho da lesão foi outro importante fator preditivo. Uma declaração de consenso apresentada por otorrinolaringologistas e patologistas, produzida em uma reunião sobre o diagnóstico e tratamento da displasia laríngea em 2010, levou à recomendação de que a aparência geral da lesão fosse considerada o fator mais importante na determinação do tratamento.<sup>9</sup> Vários estudos demonstraram que o tamanho da lesão foi um fator preditivo de transformação maligna em pacientes com leucoplasia.<sup>17,33</sup> Os conceitos modernos de carcinogênese têm enfatizado a existência de um campo pré-canceroso com alterações moleculares, a partir do qual se desenvolveriam lesões extensas.<sup>34,35</sup> A leucoplasia de prega vocal categorizada como grupo de baixo risco e grupo de alto risco em nosso estudo diferiu da classificação usada anteriormente na literatura.<sup>22-24</sup> A estratificação do risco baseou-se na classificação de dois níveis introduzida no Blue Book da OMS 2017,<sup>5</sup> que demonstrou ter melhor concordância interexaminador do que a encontrada em estudos anteriores. O grupo de alto risco está associado ao desenvolvimento

de carcinoma invasivo em até 40% dos casos, enquanto o grupo de baixo risco apresenta progressão maligna em apenas cerca de 2% dos casos.<sup>10,36,37</sup> Assim, tal distinção pode facilitar as decisões clínicas sobre modalidades de tratamento para pacientes com lesões laringeas.

Além disso, combinamos a idade, o tamanho da lesão e o tipo morfológico para avaliar o valor preditivo de risco. A análise da curva ROC exibiu uma alta AUC para prever o risco patológico (fig. 2). Foi a primeira vez que a combinação de idade, tamanho da lesão e tipo morfológico demonstrou ter um valor melhor na previsão de risco, o que confirmou nossos resultados anteriores.<sup>23,24</sup> Portanto, o tipo morfológico combinado com a idade e o tamanho da lesão deve ser considerado na estratificação de risco para a leucoplasia de prega vocal e uma estratégia terapêutica adequada seria desenvolvida posteriormente. Os pontos fortes deste estudo incluem a criação de uma classificação para a leucoplasia de prega vocal, uma série comparativamente maior para determinar se os tipos laringoscópicos estão relacionados aos graus histopatológicos e a sugestão de opções de tratamento com base nas características clínicas. Há vários pontos fracos no presente estudo. Em primeiro lugar, a falha fundamental é a natureza retrospectiva deste estudo. Uma pesquisa prospectiva é necessária para confirmar o uso do método de classificação. Em segundo lugar, a confiabilidade interobservadores apresentou uma discordância de 21,3%. Portanto, os residentes inexperientes em otorrinolaringologia precisam ser treinados antes de aplicar essa classificação na prática clínica. Em terceiro lugar, os pacientes com leucoplasia de prega vocal incluídos no estudo constituem apenas aqueles que receberam tratamentos cirúrgicos. Essas lesões poderiam ser mais graves, o que não representa a condição da maioria das lesões. Além disso, não fomos capazes de investigar os fatores preditivos para os graus histopatológicos das lesões, combiná-los com outros fatores específicos, inclusive tabagismo, ingestão de álcool e refluxo laringeo-faríngeo. Se o tipo morfológico da leucoplasia de prega vocal está relacionado à transformação maligna e à recorrência, é um tópico que também merece ser estudados.

## Conclusão

A leucoplasia da prega vocal pode ser categorizada como plana e lisa, elevada e lisa e do tipo rugosa, com base na classificação morfológica, que se mostrou consistente entre os observadores. Os tipos morfológicos da leucoplasia de prega vocal correlacionaram-se com graus histopatológicos. A idade do paciente, o tamanho da lesão e o tipo morfológico podem permitir a estratificação de risco e fornecer diretrizes de tratamento para a leucoplasia de prega vocal.

## Financiamento

Comissão de Ciência e Tecnologia do Município de Xangai na China (Subsídio n° 15401971600 e Subsídio n° 17411962000) e Comissão de Saúde e Planejamento Familiar do Município de Xangai na China (Subsídio n° 2016LP19). Este trabalho não envolveu o uso de seres humanos ou animais.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Panwar A, Lindau R 3<sup>rd</sup>, Wieland A. Management of premalignant lesions of the larynx. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13:1045–51.
2. Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2014;8:16–23.
3. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J.* 2006;85:74.
4. Gale N, Gnepp DR, Poljak M, Strojjan P, Cardesa A, Helliwell T, et al. Laryngeal squamous intraepithelial lesions: an updated review on etiology, classification, molecular changes, and treatment. *Adv Anat Pathol.* 2016;23:84–91.
5. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the world health organization classification of head and neck tumours: what is new in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head Neck Pathol.* 2017;11:23–32.
6. Paleri V, Mackenzie K, Wight RG, Mehanna H, Pracy P, Bradley PJ. Management of laryngeal dysplasia in the United Kingdom: a web-based questionnaire survey of current practice. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:385–9.
7. van Hulst AM, Kroon W, van der Linden ES, Lily N, Ottenhof Sarah R, Inge W, et al. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. *Head Neck.* 2016;38 Suppl. 1:E2284–90.
8. Young CK, Lin WN, Lee LY, Lee LA, Hsin LJ, Liao CT, et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading. *Laryngoscope.* 2015;125:E62–6.
9. Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R, Helliwell T. Consensus statement by otorhinolaryngologists and pathologists on the diagnosis and management of laryngeal dysplasia. *Clin Otolaryngol.* 2010;35:170–6.
10. Karatayli-Ozgursoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, Best SR, Bishop JA, Akst LM. Laryngeal dysplasia, demographics, and treatment: a single-institution, 20-year review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141:313–8.
11. Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117:74–9.
12. Cui W, Xu W, Yang Q, Hu R. Clinicopathological parameters associated with histological background and recurrence after surgical intervention of vocal cord leukoplakia. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e7033.
13. Klimza H, Jackowska J, Tokarski M, Piersiala K, Wierzbicka M. Narrow-band imaging (NBI) for improving the assessment of vocal fold leukoplakia and overcoming the umbrella effect. *PLOS ONE.* 2017;12:e0180590.
14. Stanikova L, Satankova J, Kucova H, Walderova R, Zelenik K, Kominek P. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:355–9.
15. Shoffel-Havakuk H, Lahav Y, Meidan B, Haimovich Y, Warman M, Hain M, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study. *Laryngoscope.* 2017;127:894–9.
16. Wen YH, Zhu XL, Lei WB, Zeng YH, Sun YQ, Wen WP. Narrow-band imaging: a novel screening tool for early nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138:183–8.



17. Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC. Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:1719–24.
18. Chen M, Cheng L, Li CJ, Chen J, Shu YL, Wu HT. Nonsurgical treatment for vocal fold leukoplakia: an analysis of 178 cases. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6958250.
19. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck.* 1991;13:488–97.
20. Enghard AS, Betz T, Volgger V, Lankenau E, Ledderose GJ, Stepp H, et al. Intraoperative assessment of laryngeal pathologies with optical coherence tomography integrated into a surgical microscope. *Lasers Surg Med.* 2017;49:490–7.
21. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, Carta F. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 2015;125:1600–6.
22. Fang TJ, Lin WN, Lee LY, Young CK, Lee LA, Chang KP, et al. Classification of vocal fold leukoplakia by clinical scoring. *Head Neck.* 2016;38 Suppl. 1:E1998–2003.
23. Zhang N, Cheng L, Chen M, Chen J, Yang Y, Xie M, et al. Relationship between laryngoscopic and pathological characteristics of vocal cords leukoplakia. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:1199–203.
24. Li C, Zhang N, Wang S, Cheng L, Wu H, Chen J, et al. A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment. *Acta Otolaryngol.* 2018:1–6.
25. Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia-clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS ONE.* 2012;7:e34773.
26. Maia HC, Pinto NA, Pereira Jdos S, de Medeiros AM, da Silveira EJ, Miguel MC. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo).* 2016;14:35–40.
27. Granero Fernandez M, Lopez-Jornet P. Association between smoking, glycaemia, blood lipoproteins and risk of oral leukoplakia. *Aust Dent J.* 2017;62:47–51.
28. Huang F, Yu J, Zhang F, He C, Li S, Shao J. The usefulness of narrow-band imaging for the diagnosis and treatment of vocal fold leukoplakia. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:1–5.
29. Yang SW, Chao WC, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA, et al. Treatment outcome of vocal cord leukoplakia by transoral laser microsurgery. *Lasers Med Sci.* 2017;32:19.
30. Zhu H, Xu W, Li Y, Cheng L. Observation of clinicopathological characteristics of vocal fold leukoplakia and laryngopharyngeal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014;49:368–73.
31. Baletic N, Malicevic H, Petrovic Z, Marinkovic-Eric J, Peric A. Advantages and limitations of the autofluorescent diagnostics of the laryngeal cancer and precancerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:925–31.
32. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: the evolution of phonosurgical management. *Laryngoscope.* 1995;105:1–51.
33. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20:e19–24.
34. Hamadah O, Goodson ML, Thomson PJ. Clinicopathological behaviour of multiple oral dysplastic lesions compared with that of single lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48:503–6.
35. Ryser MD, Lee WT, Ready NE, Leder KZ, Foo J. Quantifying the dynamics of field cancerization in tobacco-related head and neck cancer: a multiscale modeling approach. *Cancer Res.* 2016;76:7078–88.
36. Zhang HK, Liu HG. Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10-Year follow-up of laryngeal precancerous lesions. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:325–8.
37. Thompson LD. Laryngeal dysplasia, squamous cell carcinoma, and variants. *Surg Pathol Clin.* 2017;10:15–33.