



ARTIGO DE REVISÃO

## Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances<sup>☆</sup>



Diogo Lenzi Capella<sup>a</sup>, Jussara Maria Gonçalves<sup>a</sup>,  
Adelino Antônio Artur Abrantes<sup>a</sup>, Liliane Janete Grando<sup>b</sup> e Filipe Ivan Daniel<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Departamento de Patologia, Florianópolis, SC, Brasil

Recebido em 24 de fevereiro de 2016; aceito em 8 de dezembro de 2016

Disponível na Internet em 26 de junho de 2017

### KEYWORDS

Leukoplakia oral;  
Leukoplakia;  
Proliferative  
verrucous  
leukoplakia;  
Oral cancer;  
Squamous cell  
carcinoma;  
Head and neck cancer

### Abstract

**Introduction:** Proliferative verrucous leukoplakia is a multifocal and progressive lesion of the oral mucosa, with unknown etiology, and commonly resistant to all therapy attempts with frequent recurrences. It is characterized by a high rate of oral squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma transformations.

**Objective:** To analyze the studies about Proliferative verrucous leukoplakia and develop a concise update.

**Methods:** A Pubmed search identifying studies (laboratory research, case series and reviews of literature) that examined patients with Proliferative verrucous leukoplakia was realized.

**Results:** There are not enough studies about Proliferative verrucous leukoplakia in the literature. The few found studies not present a consensus about its etiology and diagnosis criteria. Although several treatment strategies have been proposed, most of them still show a high recurrence rate.

**Conclusion:** More research about Proliferative verrucous leukoplakia is necessary to understand and treat this disease.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.12.005>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:585–93.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [filipe.daniel@ufsc.br](mailto:filipe.daniel@ufsc.br), [filipedaniel06@gmail.com](mailto:filipedaniel06@gmail.com) (F.I. Daniel).

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

**PALAVRAS-CHAVE**

Leucoplasia oral;  
Leucoplasia;  
Leucoplasia verrucosa  
proliferativa;  
Câncer oral;  
Carcinoma, Célula  
escamosa;  
Câncer de cabeça e  
pescoço

**Leucoplasia verrucosa proliferativa: diagnóstico, conduta e avanços atuais****Resumo**

**Introdução:** Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma lesão multifocal e progressiva da mucosa oral, com etiologia desconhecida e comumente resistente a todas as tentativas terapêuticas, com recorrências frequentes. É caracterizada por uma alta taxa de transformação em carcinoma de células escamosas e carcinoma verrucoso da cavidade oral.

**Objetivo:** Analisar os estudos sobre LVP e elaborar uma atualização resumida.

**Método:** Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed que identificou estudos (pesquisas laboratoriais, séries de casos e revisões de literatura) que avaliaram pacientes com LVP.

**Resultados e discussão:** Não há estudos suficientes sobre LVP na literatura. Os poucos estudos encontrados não apresentam consenso quanto aos critérios de etiologia e diagnóstico. Embora várias estratégias de tratamento tenham sido propostas, a maioria ainda apresenta alta taxa de recorrência.

**Conclusão:** Mais pesquisas sobre LVP são necessárias para entender e tratar essa doença.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma muito agressiva e rara de leucoplasia oral (LO) com alta morbidade.<sup>1</sup> A primeira descrição foi feita por Hansen, James & Silverman (1985) como uma forma distinta de LO que se desenvolve inicialmente como uma placa branca que eventualmente se transforma em lesões multifocais de crescimento lento, resistentes a todos os procedimentos terapêuticos, inclusive cirurgia, com alta taxa de recorrência e uma tendência de transformação maligna.<sup>2</sup> Com a introdução do termo LVP, o termo anteriormente usado, "papilomatose oral florida", desapareceu da literatura.<sup>3</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 2005 descreve a LVP como "uma forma clínica rara, mas característica, de lesões precursoras orais de alto risco".<sup>4</sup> Vários estudos têm analisado as características da LVP e sua propensão para transformar-se em carcinoma oral.<sup>4</sup> Trinta anos após sua descoberta, ainda é uma doença desafiadora, sem etiologia confirmada ou tratamento eficiente. Embora existam artigos publicados sobre critérios diagnósticos da LVP, eles podem ser imprecisos na detecção da apresentação inicial da doença, seja através de características clínicas ou histopatológicas. O objetivo deste trabalho é analisar a literatura sobre a LVP e elaborar uma atualização resumida.

**Método**

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed com o termo "leucoplasia verrucosa proliferativa" para o período de 1985 a 2015 (trinta anos). Foram incluídos artigos adicionais com base na pesquisa bibliográfica original e referências dos artigos selecionados. Também foram incluídos artigos sobre pesquisas laboratoriais, séries de casos, assim como revisões da literatura.

**Resultados e discussão****Etiologia**

Hansen, James & Silverman (1985) descreveram a LVP como uma doença com etiologia pouco clara, mas tipicamente associada ao uso de tabaco.<sup>2</sup> No entanto, o papel do tabaco nas lesões de LVP é desconhecido, uma vez que essas lesões são observadas em fumantes e não fumantes (tabela 1).<sup>1,2,5-15</sup> Vários estudos avaliaram o uso de álcool por pacientes com LVP, mas a relação entre eles não foi estabelecida (tabela 1).<sup>1,9,11,13</sup>

Nos últimos anos, tem sido formulada a hipótese de que o papilomavírus humano (HPV) poderia influenciar tanto lesões malignas orais potenciais quanto aquelas já estabelecidas.<sup>16</sup> Embora a associação entre o carcinoma de células escamosas (CCE) da cavidade oral e o HPV já tenha sido mencionada, a sua influência nos casos de LVP ainda não está confirmada.<sup>17</sup> Nas últimas décadas, alguns estudos relataram frequências diferentes e contraditórias de detecção de DNA de HPV na LVP (tabela 2).<sup>1,7,10,18,19</sup>

Sobre outras possíveis etiologias, existem poucos estudos com LVP que tentaram identificar a presença de *Candida albicans*. Silverman et al. (1997) relataram 19 de 38 espécimes com positividade para *Candida albicans*, mas sem correlação entre a infecção fúngica e a ocorrência de LVP ou progressão para carcinoma, caracterizaram-na como uma provável infecção secundária.<sup>6</sup> Similarmente, Hansen et al. (1985) observaram que 12 de 30 pacientes eram positivos para *Candida albicans*.<sup>2</sup> Em relação ao vírus de Epstein-Barr (EBV), Bagan et al. (2008) foram os únicos a detectar EBV em um grupo com LVP (60% de 6 pacientes).<sup>20</sup> Portanto, nenhum desses estudos estabeleceu até o momento o papel exato dos agentes microbiológicos na patogênese da LVP.

**Tabela 1** Estudos de séries de casos de LVP

Autores	Nº de casos	Idade média (intervalo)	Sexo (M/F)	Uso de tabaco	Uso de álcool	Acompanhamento (anos, média)	Transf. maligna	Recorrência
Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>	30	65,9 (27-90)	6/24	18	Não relatado	6,1 <sup>a,b,d</sup>	CV CCE-O	9 17 90%
Kahn et al. (1994) <sup>15</sup>	4	72,25 (75-79)	2/2	2	0	4 <sup>a,c</sup>	CV CCE-O	1 2 75%
Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>	10	63,6 (42-81)	5/5	7	Não relatado	7,5 <sup>a,b,d</sup>	CV CCE-O	4 6 90%
Silverman e Gorsky (1997) <sup>6</sup>	54	62 (22-89)	11/43	17	Não relatado	11,6 <sup>a,b,d</sup>	CCE-O	38 85%
Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	10	65,2 (51-82)	6/4	3	Não relatado	5 <sup>b,c</sup>	CV CCE-O	3 5 100%
Bagan et al. (2003) <sup>8</sup>	30	70,97 (84-58)	6/24	7	Não relatado	4,7 <sup>b,c</sup>	CV CCE-O	8 19 86,7%
Ghazali et al. (2003) <sup>9</sup>	9	61,6 (24-76)	2/7	4	1	4,7 <sup>b,c</sup>	CV CCE-O	-- -- 55,5%
Campisi et al. (2004) <sup>1</sup>	58	66,5 (54-79)	22/36	17	10	Não relatado	CV CCE-O	3 22 Não relatado
Bagan et al. (2007) <sup>10</sup>	13	68,3 (45-86)	0/13	3	Não relatado	Não relatado	CCE-O CV	6 0 Não relatado
Klanrit et al. (2007) <sup>11</sup>	6	65,8 (56-81)	1/5	1	1	6 <sup>c</sup>	-	3 Não relatado
Morton et al. (2007) <sup>12</sup>	3	80 (73-89)	1/2	1	Não relatado	3,7 <sup>c</sup>	CV CCE-O	1 2 66,6%
Gandolfo et al. (2009) <sup>13</sup>	47	65,9 (40-86)	10/37	17	12	6,89 <sup>b,c</sup>	CV CCE-O	9 32 Não relatado
Bagan et al. (2011) <sup>14</sup>	55	61,69 (73-50)	19/36	20	Não relatado	7,53 <sup>b,c</sup>	CCE-O	27 85%
Gouvêa et al. (2013) <sup>21</sup>	21	65,5 (79-52)	3/18	Não relatado	Não relatado	7,38 <sup>b,c</sup>	CCE-O CV	7 2 Não relatado

CCE-O, carcinoma de células escamosas da cavidade oral; CV, carcinoma verrucoso.

<sup>a</sup> Acompanhamento até a cura.

<sup>b</sup> Acompanhamento durante o curso da leucoplasia verrucosa proliferativa.

<sup>c</sup> Acompanhamento até a transformação maligna.

<sup>d</sup> Acompanhamento até a morte.

**Tabela 2** Estudos sobre a presença de HPV na LVP

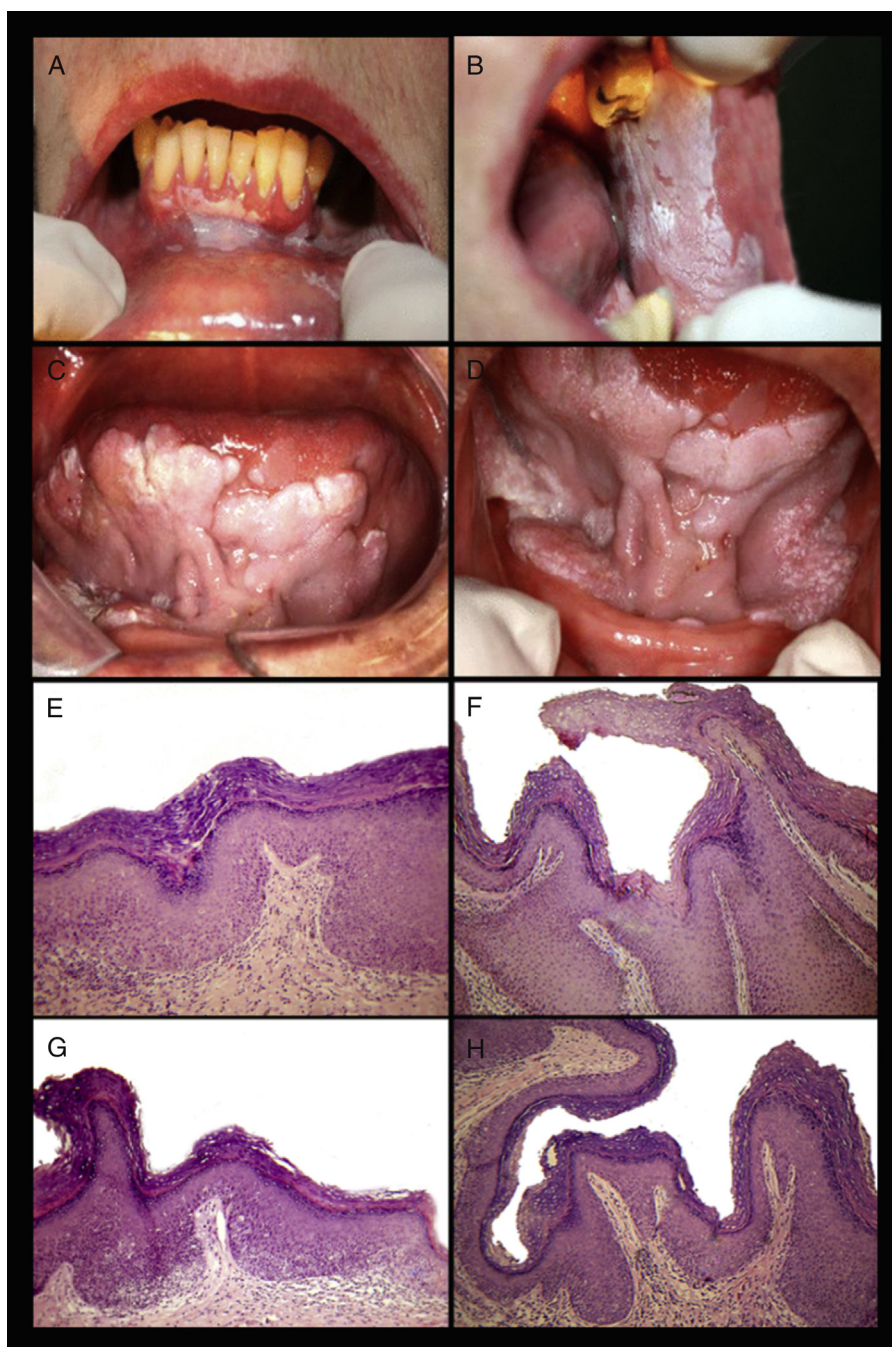
Autor	Nº de casos	HPV positivo	Tipos de HPV
Palefsky et al. (1995) <sup>18</sup>	9	8 (88,8%)	HPV 16 (n = 7; 77,7%) HPV 18 (n = 1; 11,1%)
Gopalakrishnan et al. (1997) <sup>19</sup>	10	2 (20%)	HPV 16 (n = 1; 10%) HPV 18 (n = 1; 10%)
Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	10	0	-
Campisi et al. (2004) <sup>1</sup>	58	14 (24,1%)	HPV18 (n = 10; 17,24%) HPV 16 (n = 4; 6,8%)
Bagan et al. (2007) <sup>10</sup>	13	0	-

HPV, papilomavírus humano; LVP, leucoplasia verrucosa proliferativa.

### Características epidemiológicas e clínicas

Nos estudos avaliados neste trabalho, a LVP ocorreu predominantemente em mulheres, com uma taxa de 2,72: 1 (mulher/homem) e uma média de 66,8 anos (tabela 1).<sup>1,2,5-15,21</sup> Os locais mais afetados foram gengiva,<sup>8-10,12,14,15</sup> mucosa bucal<sup>2,5,6</sup> e rebordo alveolar,<sup>11,13</sup> enquanto a língua foi menos afetada.<sup>21</sup>

Zakrzewska et al. (1996) observaram que as características clínicas iniciais da LVP incluíam pequenos sinais brancos e bem definidos de lesões leucoplásicas não homogêneas com padrão salpicado.<sup>5</sup> De acordo com Ghazali et al. (2003), a LVP apresenta-se inicialmente como lesão unifocal, homogênea, de crescimento lento e persistente.<sup>9</sup> Nesse estágio é extremamente difícil, se não impossível, distingui-la da leucoplasia oral. A LVP tem uma ou mais áreas de



**Figura 1** (A) Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) na gengiva inferior inserida e que gradualmente se estende ao longo da crista alveolar esquerda. (B) LVP na mucosa bucal com diferentes padrões clínicos: áreas maiores de leucoplasias homogêneas e áreas com espessamento da superfície de queratinização e/ou verrugas. (C e D) LVP na parte ventral da língua e no assoalho da boca com aparência exofítica e área focal de padrão granular em ambas as cristas alveolares. (E) Imagem histopatológica mostra acantose e hiperqueratose com displasia leve. (F) Lesão exofítica, hiperqueratótica superfície verruciforme ou papilar proeminente e acantose que forma projeções rombas na lâmina própria. (G) Hiperqueratose, acantose, irregularidade da camada basal e algumas áreas de atrofia epitelial. (H) Hiperqueratose com projeções epiteliais em forma de gota e lâmina própria intacta (HE, ampliação original 40x).

leucoplasia homogênea, que cresce de forma lenta e persistente e tende a se tornar multifocal com áreas exofíticas, verrucosas ou eritematosas.<sup>22</sup> Após um longo período, geralmente seis anos, ocorre a evolução para carcinoma.<sup>23</sup> As áreas que são eritematosas, verrucosas ou têm superfície

papilar são características da transformação maligna e, portanto, essas áreas devem passar por uma confirmação histopatológica (fig. 1).<sup>23</sup>

Recentemente, um subtipo de LVP, designado leucoplasia verrucosa proliferativa gengival (LVPG) foi relatado, envolve



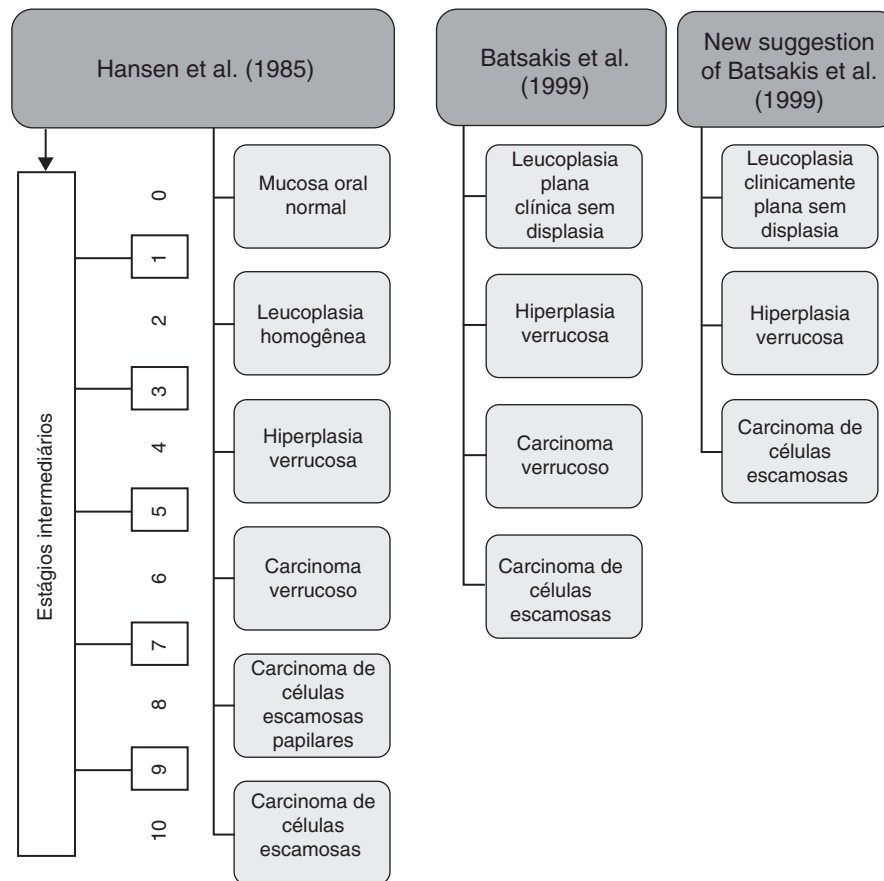


Figura 2 Estágios histológicos de progressão para carcinoma. Adaptado de Ghazali et al. (2003).<sup>9</sup>

exclusivamente a gengiva livre e inserida. A LVPG é caracterizada como uma placa esbranquiçada, lesão unifocal, recorrente e progressiva. O seu curso também é imprevisível e pode se transformar em CCE ou carcinoma verrucoso (CV).<sup>7</sup>

Como os estágios de evolução de diferentes locais nas lesões multifocais não são necessariamente os mesmos, os pacientes devem ser monitorados de perto, com biópsias frequentes e repetidas quando houver alterações na cor, aparência ou tamanho e quando novas lesões aparecerem.<sup>9,24,25</sup> Pacientes com lesões de aparência esbranquiçada inofensiva e episódios de recorrência também devem ser acompanhados a cada seis meses.<sup>25</sup> A LVP pode progredir para CV ou CCE ao longo do tempo, apesar das inúmeras intervenções de tratamento, isso sugere que a LVP esteja associada a alterações submicroscópicas difusas da mucosa oral, algumas vezes descritas como "campo de cancerização".<sup>24</sup> Portanto, a LVP apresenta uma alta taxa de transformação maligna (tabela 1).<sup>26</sup>

## Histopatologia

Os achados histopatológicos podem mostrar acantose e hiperqueratose com um infiltrado linfocitário na interface da lâmina própria superficial. Se as lesões continuarem a crescer horizontalmente e verticalmente, haverá alterações histopatológicas que aumentam a rugosidade da superfície com aspecto verrucoso, bem como hiperplasia, com ou sem displasia.<sup>12</sup> Portanto, ao longo do tempo e sem tratamento,

há uma progressão inexorável para CV ou CCE da cavidade oral (fig. 1).<sup>5,12,22,27</sup>

Hansen et al. (1985) descreveram a progressão histopatológica da LVP em 10 estágios durante seu curso clínico.<sup>2</sup> Essa classificação dividiu a LVP em cinco grupos: hiperqueratose, hiperplasia verrucosa (HV), CV, carcinoma papilar de células escamosas e CCE pouco diferenciado, com estágios intermediários. Frequentemente as lesões progridem lentamente para estágios mais avançados, com poucos casos de reversão. No entanto, Murrah e Batsakis (1999) reduziram o número de estágios histológicos para quatro, removeram os estágios intermediários e propuseram uma revisão que omitiu o carcinoma papilar de células escamosas considerando-o uma entidade independente de LPV, mais frequente na orofaringe.<sup>28</sup> Batsakis et al. (1999) também consideraram a possível remoção de HV, uma vez que tem muito em comum com o CV, mas com um padrão de crescimento exofítico na HV, em oposição a um padrão de crescimento endofítico no CV (fig. 2).<sup>29</sup>

## Biomarcadores

Descobertas recentes indicam que a carcinogênese é resultado de alterações genéticas e epigenéticas acumuladas que podem levar à instabilidade cromossômica, sob a forma de aberrações numéricas ou estruturais, que podem ser detectadas como conteúdo anormal do DNA ou aneuploidia.<sup>30</sup> A análise de ploidia na LVP foi feita em três diferentes

**Tabela 3** Proposta de critérios diagnósticos maiores e menores para LVP recomendados por Cerero-Lapiedra et al. (2010).<sup>23</sup> Adaptado de Carrard, Brouns e Van der Waal<sup>36</sup>

	Critério maior		Critério menor
A	Lesão de leucoplasia em mais de dois locais orais diferentes. Encontra-se frequentemente na gengiva, nos processos alveolares e no palato.	A	Lesão de leucoplasia oral que ocupa pelo menos 3 cm ao se adicionarem todas as áreas afetadas.
B	Existência de uma área verrucosa.	B	Paciente do sexo feminino
C	Lesões que se espalham ou engrossam durante o desenvolvimento da doença	C	Paciente não fumante (masculino ou feminino).
D	Houve uma recorrência em uma área previamente tratada.	D	Mais de 5 anos de evolução.
E	Pode variar de simples hiperqueratose epitelial para CEE-O, seja in situ ou infiltrante.	-	-

LVP, leucoplasia verrucosa proliferativa.

**Tabela 4** Critérios diagnósticos modificados para LVP recomendados por Carrard et al. (2013).<sup>36</sup> Adaptado de Carrard et al.<sup>36</sup>

1. Leucoplasia que mostra a presença de áreas verrucosas ou verrugas, envolve mais de dois sub-sítios orais.
2. Ao somar todos os locais envolvidos, o tamanho mínimo deve ser de pelo menos três centímetros.
3. Período de evolução da doença bem documentado, de pelo menos cinco anos, caracterizado pela disseminação e ampliação e pela ocorrência de uma ou mais recidivas numa área previamente tratada.
4. A realização de pelo menos uma biópsia (para excluir a presença de CV ou CCE-O).

LVP, leucoplasia verrucosa proliferativa.

estudos, que apresentaram alta prevalência. Khan et al. (1994) analisaram quatro LVPs por citometria de fluxo e encontraram DNA aneuploide em todos os casos.<sup>15</sup> Klanrit et al. (2007) analisaram seis amostras de LVP incluídas em parafina e detectaram quatro (66,6%) casos com estado de ploidia anormal antes da transformação maligna.<sup>11</sup> Gouvea et al. (2013) analisaram DNA de 20 pacientes com LVP e 19 (95%) casos mostraram aneuploidia, com DNA anormal observado mesmo nas lesões mais indolentes.<sup>21</sup>

Portanto, vários estudos têm sido realizados para determinar se os níveis de expressão melhorados de alguns marcadores moleculares envolvidos em diferentes vias celulares podem ser indicadores valiosos do comportamento clínico.<sup>31</sup> Gopalakrishnan et al. (1997) estudou a expressão de p53 em 10 amostras e encontrou marcação mínima na mucosa oral normal, mas positividade em 8 (80%) dos casos de LVP e em 7 (70%) dos casos de CCE.<sup>19</sup> Fettig et al. (2000) identificaram a expressão de p53 em quatro (40%) dos 10 casos analisados.<sup>7</sup> Gouvea et al. (2013) mostraram imunorreatividade da p53 em 14 (77,7%) dos 18 casos.<sup>32</sup> No mesmo estudo, a expressão de Ki-67 foi semelhante à observada com a progressão da proteína p53 da displasia epitelial na LVP. O Ki-67 é uma proteína nuclear associada à proliferação celular com potencial biomarcação preditiva nos estágios iniciais do CCE e pode ser usado em adição ao

estadiamento convencional de tumores para uma conduta terapêutica ideal.<sup>33</sup> Akrish et al. (2015) fizeram uma revisão retrospectiva de 11 pacientes com LVP, 38 com carcinoma em pacientes com LVP (CCE-P) e 49 com carcinoma de células escamosas convencional (CCE-C).<sup>34</sup> A hiperexpressão da p53 foi mais comum em CCE-P, mas sem hiperexpressão do ki-67 ou p16. Krest et al. (2014) avaliaram genes reguladores do ciclo celular em 20 casos de LVP e detectaram eventos de deleção ou mutação que envolveram ambos os genes p16INK4a e p14ARF em 45% dos casos.<sup>35</sup>

### Critérios diagnósticos

Hansen et al. (1985) determinaram que as lesões diagnosticadas como LVP poderiam ter inicialmente um aspecto homogêneo, sem displasia, seguido de aparência verrucosa em áreas superficiais e múltiplas lesões discretas ou confluentes em sítios intraorais únicos ou múltiplos.<sup>2</sup>

De acordo com Cerero-Lapiedra et al. (2010), os estudos publicados sobre LVP seguiram o critério de diagnóstico postulado por Hansen et al. (1985).<sup>2,23</sup> A despeito de ser uma descrição pioneira e abrangente, ainda precisava de atualizações, e portanto, os mesmos autores propuseram a reformulação dos critérios, dividindo-os em maiores (cinco critérios) e menores (quatro critérios) (tabela 3). Para o diagnóstico de LVP, o paciente deve ter uma das seguintes combinações:

- Três critérios maiores (um dos quais deve incluir a evolução das lesões histopatológicas).
- Dois critérios maiores (um dos quais deve incluir a evolução das lesões histopatológicas) + dois critérios menores.

Bagan et al. (2011) acreditavam que esses critérios eram úteis apenas para aqueles com experiência clínica de LVP, mas poderiam ser confusos para iniciantes.<sup>14</sup> Carrard et al. (2013) corroboraram essa observação e sugeriram a simplificação dos critérios diagnósticos ao omitir a distinção entre critérios maiores e menores. No entanto, todos os quatro critérios devem ser preenchidos (tabela 4).<sup>36</sup>

**Tabela 5** Tratamentos aplicados em séries de casos da literatura

Tratamento	Autor	Número de casos	Total		
Radiação	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>	18	18		
Quimioterapia	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>	6	6		
Cirurgia	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>	22	136		
	Kann et al. (1994) <sup>15</sup>	2			
	Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>	1			
	Silverman and Gorsky (1997) <sup>6</sup>	42			
	Bagan et al. (2003) <sup>8</sup>	24			
	Ghazali et al. (2003) <sup>9</sup>	8			
	Klanrit et al. (2007) <sup>11</sup>	6			
	Morton et al. (2007) <sup>12</sup>	2			
	Bagan et al. (2011) <sup>14</sup>	21			
	Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	8			
	Cirurgia e radiação	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>		11	23
		Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>		1	
		Silverman e Gorsky (1997) <sup>6</sup>		11	
	Cirurgia e ablação a laser (CO <sub>2</sub> )	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>		1	2
Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>		1			
Ablação a laser (CO <sub>2</sub> )	Hansen et al. (1985) <sup>2</sup>	2	64		
	Kahn et al. (1994) <sup>15</sup>	2			
	Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>	2			
	Bagan et al. (2003) <sup>8</sup>	5			
	Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	18			
	Klanrit et al. (2007) <sup>11</sup>	1			
	Bagan et al. (2011) <sup>14</sup>	34			
	Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>	4			
	Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	1			
Terapia fotodinâmica e ablação a laser	Zakrzewska et al. (1996) <sup>5</sup>	4	4		
Ressecção em bloco	Fettig et al. (2000) <sup>7</sup>	1	1		
Ácido retinoico	Poveda-Roda et al. (2010) <sup>37</sup>	16	18		
	Hansen <sup>2</sup> (1985)	2			

## Tratamento e recorrência

Essa revisão da literatura (tabela 5) mostrou diferentes modalidades de tratamento. A cirurgia e a ablação a laser foram as mais usadas. Dez artigos usaram cirurgia em 136 casos<sup>2,5-9,11,12,14,15</sup> e sete usaram ablação a laser em 64 casos.<sup>2,5,7,8,11,14,15</sup> De acordo com os estudos avaliados, em pelo menos 30 pacientes encontramos uma taxa de recorrência de 85% para todas as modalidades de tratamento, isolados ou associados.<sup>1,2,6,8,13,14</sup>

Há duas descrições sobre a associação entre cirurgia e ablação a laser, sem sucesso.<sup>2,5</sup> Zakrzewska et al. (1996) mostraram um paciente sem recorrência nos sítios tratados com laser, mas com novas lesões que se desenvolveram em outros locais.<sup>5</sup> Bagan et al. (2003), após tratamento de 24 pacientes (80%) com cirurgia e 18 (60%) com ablação a laser, detectaram recorrência de 86,7% e observaram novas lesões em 83,3% dos casos.<sup>8</sup> Fettig et al. (2000) identificaram que tanto a excisão simples quanto a excisão com laser eram ineficazes na erradicação de lesões.<sup>7</sup> A cirurgia, apesar das altas taxas de recorrência, possibilita a classificação histológica da displasia e a detecção precoce da transformação maligna. A ablação a laser deve ser indicada para lesões para as quais a cirurgia seria contraindicada pelo tamanho ou pela dificuldade de acesso. O desenvolvimento de novas lesões nesses pacientes é constante; assim, múltiplas intervenções sempre são necessárias.

Hansen et al. (1985) usaram radiação em 16 pacientes e quimioterapia em seis, com apenas um paciente livre de LVP seis anos após o tratamento; portanto, concluíram que a terapia de radiação não é inteiramente satisfatória em uma doença generalizada como a LVP.<sup>2</sup> Apesar desses resultados, outros estudos relataram a associação entre a radiação e a cirurgia para o tratamento da LVP, 24 casos descritos na literatura.<sup>2,5,6</sup> Silverman et al. (1997) relataram que a radiação não foi eficaz no controle da LVP com base na falta de resposta dos casos tratados com radioterapia.<sup>6</sup> Zakrzewska et al. (1996) trataram um paciente com radioterapia, mas as lesões continuaram a aparecer em toda a boca.<sup>5</sup> Um paciente também recebeu um curso limitado de quimioterapia, mas novas lesões apareceram, demonstrando a ineficácia desses tratamentos. A radioterapia ou a quimioterapia não mostraram melhoria na recidiva da lesão e mostraram efeitos colaterais graves como mucosite, infecção e problemas da glândula salivar.

A cirurgia extensa, como a ressecção, foi feita em apenas um caso por Fettig et al. (2000).<sup>7</sup> De acordo com os autores, a ressecção em bloco local foi necessária para prevenir recorrências. Apesar desse relato, um caso não é suficiente para confirmar o potencial dessa modalidade terapêutica. Além de sua característica radical e debilitante, a ressecção extensa só é aceitável quando há transformação para CCE com invasão óssea.

A terapia fotodinâmica (TFD) associada à ablação a laser parece oferecer um ligeiro prognóstico de melhoria, pois torna possível o tratamento de áreas multifocais com morbidade aceitável mas não previne novas lesões e até o momento há apenas um estudo que demonstra sua eficácia.<sup>5</sup>

Um estudo preliminar de Poveda-Roda et al. (2010) revelou que o ácido retinoico tópico ou sistêmico produz melhoria em cerca de um terço de pacientes com LVP, mas o agravamento clínico foi registrado em outro terço dos casos.<sup>37</sup> Além disso, estudos adicionais são necessários para avaliar a segurança desses produtos, pois podem ocorrer efeitos adversos frequentes. Os efeitos adversos mais frequentes foram queilite, descamação, prurido, alopecia e rinite, o que coincidiu com os já conhecidos efeitos colaterais do retinoico. No entanto, dois dos pacientes sofreram problemas graves não descritos no Resumo das Características do Produto do medicamento usado; desenvolveram intenso sangramento retal e câimbras das extremidades que tornavam o ato de levantar-se e caminhar muito difícil. A descontinuação do medicamento levou à resolução dessas manifestações.

## Conclusão

Embora não haja estudos suficientes para determinar a etiologia da LVP e nenhum critério de diagnóstico simplificado, o ponto mais difícil ainda é o tratamento desta lesão. De acordo com a literatura revisada, a LVP parece ser resistente a muitas abordagens terapêuticas e muitas vezes apresenta alta propensão para displasia e/ou progressão maligna. Modalidades como cirurgia, ablação a laser, terapia fotodinâmica, ácido retinoico, radiação e quimioterapia não são eficazes na redução de recorrências e da transformação maligna.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Ao professor Filipe Modolo Siqueira pela assistência técnica na revisão dos achados e das imagens histopatológicas.

## Referências

- Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* 2004;40:835–40.
- Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:285–98.
- Grinspan D, Abulafia J. Oral florid papillomatosis (verrucous carcinoma). *Int J Dermatol.* 1979;18:608–22.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology & genetics head and neck tumours.* World Health Organ Classif Tumours. 2005.
- Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82:396–401.
- Silverman S, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:154–7.
- Fettig A, Pogrel MA, Silverman S, Bramanti TE, Costa MD, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90:723–30.
- Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milián MA, Murillo J, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:379–82.
- Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med.* 2003;32:383–92.
- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavaldá C, Poveda R, Scully C, et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:46–9.
- Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol.* 2007;43:310–6.
- Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:315–8.
- Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol.* 2009;80:274–81.
- Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47:732–5.
- Kahn MA, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:469–75.
- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Efthymia T, Danassi-Afentaki D, et al. High risk HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000;13:644–53.
- Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:145–8.
- Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med.* 1995;24:193–7.
- Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CLK, et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:471–7.
- Bagan J, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Díaz JM, Gavaldá C, et al. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: a preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13:110–3.
- Gouvêa AF, Santos Silva AR, Speight PM, Hunter K, Carlos R, Vargas PA, et al. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Histopathology.* 2013;62:551–62.
- Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis.* 2010;16:328–32.
- Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez L, Esparza-Gomez G, Bagan J. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:839–45.
- Bagán J, Murillo JM, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral



- squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* 2004;40:440–3.
25. Bishen K, Sethi A. Proliferative verrucous leukoplakia – diagnostic pitfalls and suggestions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:263–4.
  26. 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;10:685–91.
  27. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:255–61.
  28. Murrah VA, Batsakis JG. Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:660–3.
  29. Batsakis JG, Suarez P, El-naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol.* 1999;35:354–9.
  30. Torres-Rendon A, Roy S, Craig GT, Speight PM. Expression of Mcm2, geminin and Ki67 in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasias and their corresponding squamous-cell carcinomas. *Br J Cancer.* 2009;100:1128–34.
  31. Pitiyage G, Tilakaratne WM, Tavassoli M, Warnakulasuriya S. Molecular markers in oral epithelial dysplasia: review. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:737–52.
  32. Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinico-pathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:447–52.
  33. Yu YH, Morales J, Feng L, Lee JJ, El-Naggar AK, Vigneswaran N. CD147 and Ki-67 overexpression confers poor prognosis in squamous cell carcinoma of oral tongue: a tissue microarray study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:553–65.
  34. Akrish S, Ben-Izhak O, Sabo E, Rachmiel A. Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma—a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:318–25.
  35. Kresty L, Mallery SR, Knobloch TJ, Li J, Lloyd M, Casto BC, et al. Frequent alterations of p16INK4a and p14ARF in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3179–87.
  36. Carrard V, Brouns E, Van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18:411–3.
  37. Poveda-Roda R, Bagan J, Jimenez-Soriano Y, Diaz-Fernandez J, Gavalda-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:3–9.