

# Leucoplasia verrugosa proliferativa

M.A. González Moles<sup>a</sup>, F.J. García Asensio<sup>b</sup>, A. Rodríguez Archilla<sup>c</sup> y P. Morales García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Profesor Titular de la Universidad de Granada (Medicina Oral), <sup>b</sup>Colaborador del Área de Medicina Oral, Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada. <sup>c</sup>Profesor Asociado de la Universidad de Granada (Medicina Oral).

En 1985 Hansen et al<sup>1</sup> describieron una forma única de leucoplasia a la que por sus características clínicas y evolución denominaron *leucoplasia verrugosa proliferativa* (LVP). Se trata de una lesión de etiología desconocida que presenta una importante tendencia a evolucionar hacia un carcinoma. La LVP puede incluirse dentro del concepto de leucoplasia que la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup> propuso en 1978, definiéndola como una placa blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse clínica o histológicamente como ninguna otra lesión. Suele aparecer como una simple hiperqueratosis no displásica que se manifiesta clínicamente, al inicio, como una lesión blanca homogénea de crecimiento lento y persistente, que se hace multifocal o difusa, y presenta finalmente una superficie de aspecto exofítico o verrugoso. Es aparentemente resistente a cualquier forma de tratamiento.

El concepto de leucoplasia verrugosa proliferativa integra un conjunto de lesiones blancas y verrugosas que pueden traducir histológicamente una gama de trastornos que oscilan entre una simple hiperqueratosis y un carcinoma invasivo de células escamosas pobremente diferenciado. Los hallazgos microscópicos dependerán tanto del estadio de desarrollo de la enfermedad como de la localización de la biopsia.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una forma rara de leucoplasia que aparece de forma preferente en mujeres de edad avanzada (el 87,5% son mayores de 60 años)<sup>1</sup>, que no presentan presumiblemente ningún factor de riesgo. Es llamativa su falta de asociación con el consumo de tabaco tanto fumado como mascado. Estos pacientes suelen referir un largo tiempo de evolución de la lesión (incluso más de 20 años). En la tabla I se expone la distribución por edad y sexo en el momento del diagnóstico según los resultados observados en algunos estudios<sup>1,3,4</sup>.

## ETIOPATOGENIA

La etiología de la LVP es todavía desconocida. La ausencia frecuente de factores de riesgo asociados al carcinoma oral de células escamosas hace pensar que quizá la patogenia de esta lesión sea diferente. A continuación, se exponen algunos de los factores que han sido estudiados en relación con la etiopatogenia de la LVP:

### Tabaco

Una de las peculiaridades de la LVP es que no se ha podido demostrar su asociación con el consumo de tabaco, ya sea fumado o mascado. Hansen et al<sup>1</sup> encuentran que un 43% de los pacientes de su serie nunca había consumido tabaco en ninguna de sus formas. De los 54 pacientes seguidos por Silverman et al<sup>4</sup> sólo el 31% era fumador. Estos autores comprobaron además que la tasa de transformación maligna es idéntica tanto para consumidores como para no consumidores de tabaco.

**TABLA I** Distribución de la muestra según sexo en algunos estudios sobre LVP

	Muestra	Mujeres	Varones
Hansen et al	30	24 (70 años)	6 (49 años)
Zakrzewska et al	10	5 (67 años)	5 (60 años)
Silverman et al	54	43 (65 años)	11 (49 años)

Entre paréntesis edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico.

### Virus del papiloma humano (VPH)

Desde que se demostrara la fuerte asociación entre estos virus y los cánceres anogenitales (fundamentalmente del cuello de útero), muchos estudios han analizado su relación con el cáncer de la mucosa oral. Los resultados son poco concluyentes, quizá debido a que la etiología del cáncer oral es mucho más heterogénea. Dentro de la familia de los VPH, los tipos 16 y 18 están considerados como de alto riesgo por su frecuente asociación con lesiones potencialmente malignas y con algunos carcinomas invasivos. Se ha observado<sup>5</sup> que estos virus son capaces de codificar las denominadas proteínas E6 y E7 que interactúan con las proteínas p-53 y pRB, cuya función es el control del ciclo celular. Estos virus pueden alterar así el control del crecimiento celular fisiológico. Además, los papilomavirus humanos pueden codificar también la síntesis de la proteína E5, que actúa como un agente realizador de las señales mediadas por factores de crecimiento dando lugar a la sobreexpresión del oncogén *c-fos*. Palefsky et al<sup>6</sup> estudiaron la asociación entre distintos tipos de papilomavirus humanos y LVP. Ellos encontraron en su serie de nueve lesiones, 8 casos positivos para VPH, con un claro predominio del tipo 16; en un caso apareció una positividad común para VPH-16 y VPH-18, y en otro para un tipo desconocido de VPH. Además, afirman que los carcinomas desarrollados a partir de una LVP están más frecuentemente asociados a la infección por VPH-16 que aquellos en los que no hay este precedente. Silverman et al<sup>4</sup> presentan resultados concordantes con los expuestos. Por contra, Gopalakrishnan et al<sup>7</sup> afirman que la infección por este virus sólo puede explicar las alteraciones de la proteína p-53 en un pequeño número de casos.

### Candida albicans

Se ha intentado relacionar la infección por hongos del género *Candida* con el desarrollo de LVP<sup>1,3,4</sup>. Los datos obtenidos informan que entre el 50 y el 63% de las biopsias fueron positivas para *Candida albicans*. En cualquier caso, esta infección no parece estar relacionada con un aumento en la tasa de malignización, al contrario de lo que acontece para el resto de las leucoplasias de la cavidad oral, especialmente las nodulares de localización retrocomisural.

## CLÍNICA

La LVP comienza generalmente como una leucoplasia homogénea que con el tiempo se va extendiendo, llegando a ocupar amplias zonas de la mucosa oral. Su crecimiento progresivo





Figura 1 Imagen clínica de una LVP.

**TABLA II** Secuencia de Hansen et al<sup>1</sup> sobre hallazgos histopatológicos de la LVP

Grado 0	Mucosa oral normal
Grado 2	Hiperqueratosis con o sin displasia (generalmente leve)
Grado 4	Hiperplasia verrugosa. Proliferaciones exofíticas del epitelio escamoso. Puede haber o no displasia, generalmente leve. No aparecen signos de invasión
Grado 6	Carcinoma verrugoso. Aparecen también proliferaciones exofíticas del epitelio escamoso y displasia en algunos casos. Además, se puede observar crecimiento del epitelio bien diferenciado en profundidad manteniendo intacta la membrana basal. Puede haber incluso una invasión de la lámina propia que en algunos casos llega a las glándulas salivales menores y al músculo estriado
Grado 8	Carcinoma de células escamosas bien diferenciado. Hay un crecimiento exofítico e invasivo de estas células con formación de queratina y displasia mínima. Las interdigitaciones invasivas del epitelio son estrechas y tienen una membrana basal menos marcada que en el grado 6
Grado 10	Carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado. Hay una pérdida de cohesión y displasia moderada o severa. La formación de queratina es mínima o está ausente. Las células tumorales infiltran el tejido subyacente

concluye con una apariencia exofítica y verrucosa (fig. 1) que en ocasiones asocia un componente eritematoso. Las lesiones pueden afectar a un gran número de localizaciones, entre las que se encuentran con más frecuencia la mucosa yugal, la encía, el surco vestibular, la lengua, el paladar, el labio, el suelo de la boca y el istmo de las fauces. Silverman et al<sup>4</sup> destacaron que, aun siendo la mucosa yugal el lugar más afectado, las zonas que presentan mayor propensión a malignizar son la encía, la lengua, la mucosa yugal, el suelo de la boca, el paladar y el labio, por este orden. Zakrzewska et al<sup>3</sup> encuentran con frecuencia afección bilateral en los pacientes de su serie, mientras que el número de lesiones por paciente suele ser muy variable. Es notable la ausencia de síntomas en este tipo de leucoplasia. Sólo entre un 15-25% de los pacientes refieren alguna molestia<sup>4,5</sup>. Se ha comunicado un caso en que la LVP involucraba la piel del labio inferior<sup>9</sup>.

Existe, por último, alguna controversia entre el concepto de LVP y la lesión denominada leucoplasia extensa descrita por Saito et al<sup>10</sup>. Según estos autores, el trastorno afecta de forma extensa la encía y la mucosa alveolar, y presenta una tasa de transformación maligna del 6,3%. Por contra, su superficie no llega a ser verrugosa, la afección de la lengua es excepcional y no presenta predilección por el sexo femenino. Estos datos hacen que los autores la consideren una entidad distinta de la LVP. En nuestra opinión, se requieren estudios más amplios que clarifiquen estos aspectos, sin perder de vista que la leucoplasia extensa de Saito et al puede corresponder a una LVP en evolución.

## HISTOPATOLOGÍA Y POTENCIAL DE MALIGNIZACIÓN

Hansen et al<sup>1</sup> establecieron una escala de 0 a 10 mediante la cual catalogan los hallazgos histológicos que pueden encontrarse en la LVP. Esta escala, que se ha seguido usando en estudios posteriores, se expone en la tabla II.

Las biopsias que no pueden ser catalogadas definitivamente con números constantes de acuerdo con estos criterios, son incluidas en grados intermedios mediante la asignación de un número impar del 1 al 9. Hansen et al<sup>1</sup> defienden que una lesión puede ser inicialmente incluida en algún punto de los referidos y permanecer así indefinidamente o progresar a formas aún más graves. Batsakis et al<sup>11</sup> afirman también haber encontrado esta misma gama de alteraciones. No obstante, la regresión de la lesión es excepcional. Sin embargo, en la actualidad no está claro que todas las LVP sigan esta sucesión de fenómenos histológicos.

En relación con el paso de hiperplasia verrugosa a carcinoma verrugoso, se establece cierta controversia entre la opinión de los diferentes autores. Cuando se trata de hiperplasia verrugosa, los procesos exofíticos y la mayor proporción de epitelio hiperplásico se encuentran en capas superficiales. Por contra, en el carcinoma verrugoso, aun apareciendo los mismos fenómenos, el epitelio crece, extendiéndose en profundidad hacia el tejido conjuntivo. Shear y Pindborg<sup>12</sup> consideran que ambas son entidades clinicopatológicas diferentes, mientras que Murrá y Batsakis<sup>13</sup> hablan de hiperplasia verrugosa como un estadio temprano del carcinoma verrugoso. En cualquier caso, debido a que tanto uno como otro comparten un gran número de características comunes, el tratamiento debería ser el mismo, puesto que el aplazamiento, en espera de la reversibilidad de una hiperplasia verrugosa, puede conducir a una posible pérdida de control y al desarrollo de un carcinoma. Además, la displasia epitelial en la LVP puede ser una característica tardía; en consecuencia, la ausencia de displasia puede llevar, de forma errónea, a tratamientos menos agresivos en lesiones tempranas<sup>1</sup>.

La LVP tiene una tasa de malignización que oscila entre el 17 y el 100%, según los diferentes autores. Zakrzewska et al<sup>3</sup> informan de que todos los pacientes de su serie (un total de 10) desarrollaron cáncer. Hansen et al<sup>1</sup> siguieron la evolución de 30 LVP, durante un período de tiempo que osciló entre 1 y 20 años (media, 6,1 años), y encontraron que el 86% había desarrollado algún tipo de carcinoma. Silverman et al<sup>4</sup> observaron más de un 70% de malignización tras el seguimiento de 54 pacientes durante una media de 7,7 años. Schoelch et al<sup>14</sup> encontraron una tasa del 17% de transformación maligna. En cualquier caso, destaca el enorme potencial de transformación maligna de este trastorno, que, como puede comprobarse, es superior al de cualquier otro tipo de leucoplasia.

## ASPECTOS MOLECULARES

Los factores de crecimiento desempeñan un papel importante en el crecimiento epitelial. En concreto, el factor de crecimiento de transformación  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) participa en el desarrollo de cánceres de estirpe epitelial. Kannan et al<sup>15</sup> demostraron un incremento significativo en la presencia de TGF- $\alpha$  tanto en la capa basal como en capas suprabasales en la leucoplasia verrugosa proliferativa y en el carcinoma oral de células escamosas (en comparación con la mucosa oral normal). De esta manera, sugieren que dicho aumento, al aparecer en todas las LVP, debe ocurrir relativamente pronto y persistir durante la progresión de la lesión.



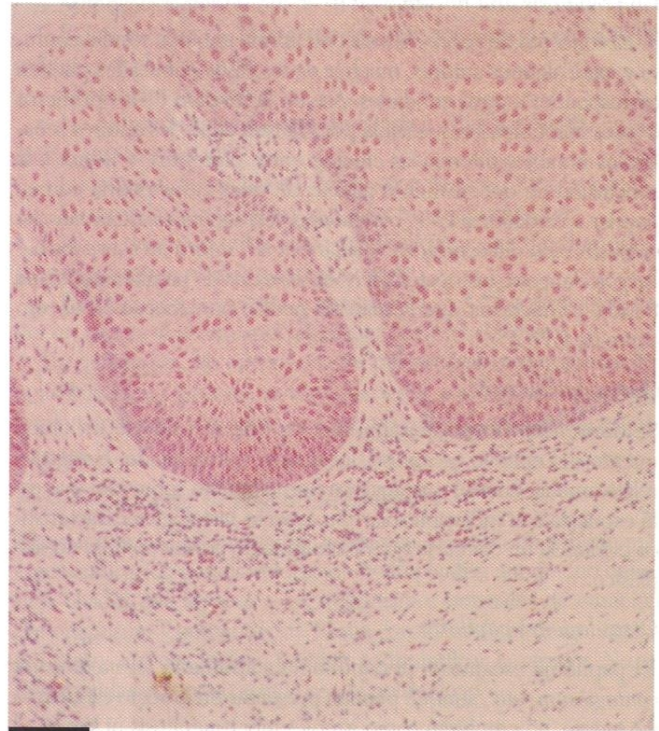
Migliorati et al<sup>16</sup> estudiaron la reactividad de dos anticuerpos monoclonales, MAb 17.13 y 63.12, en la mucosa oral sana y enferma, mediante la técnica de la inmunoperoxidasa. MAb 17.13 es una IgM que, en la mucosa oral normal y en lesiones benignas, reacciona con un antígeno celular de la capa basal, mientras que en carcinomas orales de células escamosas lo hace con antígenos celulares de capas suprabasales. A su vez, MAb 63.12 es otra IgM que reacciona frente a antígenos celulares de capas suprabasales en el caso de mucosa sana o lesiones benignas, mientras que en lesiones premalignas y malignas reacciona con antígenos en las células no marcadas con el MAb 17.13. Estos autores afirman que, al igual que en los carcinomas de células escamosas, en la LVP el MAb 17.13 reacciona con células de capas suprabasales y el MAb 63.12 lo hace con células de la capa basal. La intensidad y homogeneidad de la tinción para MAb 17.13 y la ausencia de MAb 63.12 podrían explicar el alto potencial de malignización de la LVP, teniendo en cuenta que MAb 17.13 puede ser capaz de detectar cambios epiteliales tempranos probablemente asociados a la transformación maligna. Así, se demuestra que estos marcadores celulares pueden ser útiles para un diagnóstico histopatológico, aunque es necesario identificar de forma más precisa la naturaleza de los procesos patológicos en los que están involucrados estos anticuerpos.

La proteína p-53 (o tipo salvaje p-53), codificada por el gen *p-53*, regula negativamente el crecimiento y la división de células dañadas, deteniendo el ciclo en la fase G1/S para permitir así la reparación del ADN o la entrada en apoptosis en caso de lesión irreparable. Es frecuente encontrar mutaciones de este gen en cánceres de colon, mama, cuello, pulmón, esófago, hígado y próstata; de hecho, es el gen supresor de tumores que con más asiduidad aparece mutado en el cáncer humano. El gen *p-53* mutado puede funcionar como un oncogén, cooperar con otros oncogenes como el *ras* y conducir a la transformación celular. Las mutaciones que sufre este gen dan lugar a un aumento de la vida media de la proteína, permitiendo así su detección. Gopalakrishnan et al<sup>7</sup> estudiaron la expresión de la proteína p-53 en lesiones orales premalignas y malignas, y encontraron que, mientras que en carcinomas de células escamosas la proteína p-53 era detectable por todo el epitelio, en la LVP sólo se encontraba en capas basal y suprabasal del epitelio (fig. 2). En la mucosa oral normal no detectaron esta proteína. Además, observaron que en el carcinoma de células escamosas la proteína p-53 podía aparecer mutada; este hecho fue excepcional para la leucoplasia verrugosa proliferativa. Las alteraciones en el gen *p-53* se han propuesto como uno de los factores más importantes en la iniciación y progresión del cáncer. Dichas alteraciones probablemente ocurren en varias lesiones premalignas como la LVP. Los recientes estudios de Brennan et al<sup>17</sup> parecen indicar que la presencia de la proteína p-53 mutada en los márgenes quirúrgicos de la pieza operatoria es un indicador elevado de recurrencia local. No obstante, resulta muy difícil predecir cuándo se van a producir los cambios malignos, puesto que las nuevas lesiones que aparecen pueden ser francamente malignas o simples hiperqueratosis. Se ha identificado al VPH como un posible inductor de las alteraciones de este gen<sup>6,7</sup>.

Kahn et al<sup>8</sup>, usando el análisis citométrico, encontraron en todas las LVP que estudiaron líneas celulares de ADN aneuploide, por lo que proponen este análisis como un medio útil para hacer el diagnóstico de este tipo de leucoplasia.

## DIAGNÓSTICO

Durante años, clínicos y patólogos se han enfrentado con el problema del diagnóstico de pacientes que tenían una leucoplasia con sobrecrecimientos verrugosos en la mucosa oral. Una revi-



**Figura 2** Expresión de p-53 en una sección histológica de LVP (técnica inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales).

sión de la bibliografía demuestra que, en la laringe, diversos especialistas han evidenciado lesiones muy parecidas, posiblemente idénticas, a la LVP<sup>1</sup>. El principal obstáculo que plantea el diagnóstico del trastorno radica en que, en los estadios más tempranos, su clínica e histología es similar a las de la leucoplasia homogénea. Además, puede pensarse que la LVP en su inicio es relativamente inocua, debido a su crecimiento lento y a la naturaleza benigna de los hallazgos histopatológicos. Cuando aparece de modo multifocal, persistente y con otras características clínicas, comienza a sospecharse su verdadera naturaleza agresiva. El concepto de secuencia de LVP (tabla II) permite comprender la razón de la controversia en el diagnóstico y el tratamiento. Debido a la inespecificidad de los datos, el diagnóstico debe ser esencialmente clínico, y por la propia historia de la lesión, requiere hacerse de forma retrospectiva. En ocasiones, no se puede llegar a un diagnóstico definitivo como consecuencia del gran número de variaciones clínicas e histológicas que puede sufrir una LVP.

Debido a la similitud que presenta la LVP con otros procesos hiperqueratóticos, y por la gravedad de su pronóstico, debería hacerse un diagnóstico diferencial con las siguientes lesiones<sup>1</sup>:

### *Leucoplasia homogénea*

Se trata de una hiperqueratosis uniforme y blanquecina con una superficie lisa o arrugada. Es una lesión solitaria. La diferenciación entre ambas entidades no es posible hasta que surjan las características más típicas de la LVP (proliferaciones exofíticas, crecimiento multifocal y expansivo, etc.).

### *Leucoplasia nodular y eritroleucoplasia*

La diferencia fundamental radica en que éstas incluyen áreas eritematosas o ulcerativas, probablemente debido al desarrollo de displasia. También suelen ser procesos más localizados en los que generalmente no se demuestra una historia evolutiva tan larga como en la LVP.



### Papilomatosis oral florida

El concepto de papilomatosis oral florida también resulta confuso y, para algunos autores, muchos de los casos publicados pueden corresponder a otras entidades. Así, en la revisión de los primeros 6 casos comunicados, realizada por Hansen et al<sup>1</sup>, los autores señalan las notables diferencias clínicas entre pacientes, y llegan a la conclusión de que al menos alguno de estos casos podría corresponder a verdaderas LVP, carcinomas verrugosos o carcinomas escamosos bien diferenciados. Gaillard et al<sup>18</sup> informan sobre los hallazgos clínicos e histopatológicos en 10 casos de papilomatosis oral florida, y concluyen que la mayoría podían enmarcarse en el concepto de LVP.

### Queratoacantoma

Se diferencia, fundamentalmente, en que se trata de un crecimiento del epitelio escamoso, localizado, autolimitado, benigno y relativamente común que aparece normalmente sobre piel que está expuesta a la radiación solar. Su aspecto histológico característico evidencia un cráter de queratina limitado por un epitelio no displásico.

### Otras lesiones papilares

El papiloma escamoso, el condiloma acuminado, el *molluscum contagiosum*, etc., aunque puedan presentar un aspecto exofítico o verrugoso, no empiezan como simples hiperqueratosis ni siguen el curso habitual de la LVP.

## TRATAMIENTO

Uno de los rasgos más típicos de la LVP es su resistencia a cualquier tipo de tratamiento, debido a la frecuente aparición de recurrencias, tanto en el lugar donde se localiza inicialmente como en otros distintos. Se ha empleado una amplia gama de procedimientos terapéuticos: cirugía, radioterapia, quimioterapia, láser, implantes de radio, criocirugía, terapia fotolumínica, etc., aunque ninguno ofrece la garantía absoluta del control de las recurrencias. Los fracasos quirúrgicos parecen ser debidos al hecho de que episodios moleculares que aparecen en estadios tempranos no se manifiestan por fenómenos clínicos o histopatológicos objetivables. Las recidivas pueden ser consecuencia, por tanto, a márgenes de resección inadecuados. El problema es de tal magnitud que en algunas series, como las de Zakrzewska et al<sup>3</sup> se ha observado que todos los pacientes tratados con cirugía desarrollaron nuevas áreas de LVP en el lugar de la lesión. Aunque se están buscando biomarcadores útiles para detectar de forma temprana las zonas afectadas por el proceso, los esfuerzos ha sido infructuosos. El haz convencional de radiación no parece ser efectivo en el control de este tipo de leucoplasias, tampoco el empleo de implantes de radio. Gaillard et al<sup>18</sup> afirman que la radioterapia, por su ineficacia, debería excluirse dentro del protocolo de tratamiento de estas lesiones. Otros autores<sup>4</sup> apuntan que la cirugía con láser puede ofrecer alguna esperanza. Zakrzewska et al<sup>3</sup> obtuvieron un 85,5% de recurrencias usando esta técnica. Schoelch et al<sup>14</sup> afirman que aunque la tasa de recurrencias de la LVP era significativamente mayor que la de otros tipos de leucoplasia, mediante el uso de laserterapia, consiguieron controlar la progresión de la lesión en 9 de sus 12 pacientes. La escisión de lesiones precancerosas con esta técnica tiene una serie de ventajas: extirpación precisa de las lesiones, control del sangrado, buena aceptación por parte del paciente y una baja tasa de morbilidad y complicaciones. Por el contrario, con el uso de la terapia fotolumínica<sup>3</sup> la tasa de aparición de recurrencias ha sido menor. La ventaja de este tipo de terapias radica en que pueden tratarse múltiples

áreas sin que aparezcan cicatrices retráctiles. De todas formas, la terapia fotolumínica aún no ha sido totalmente evaluada.

Otros tratamientos como la quimioterapia o el uso de derivados de las vitaminas A, C y E se han probado sin que hayan demostrado capacidad alguna para modificar o revertir las lesiones<sup>4,19</sup>.

## PRONÓSTICO

En general, el pronóstico de esta lesión es muy pobre, sobre todo cuando las lesiones son extensas, debido a la incapacidad de tratar el conjunto de las áreas afectadas de forma satisfactoria. El proceso cursa con una mortalidad en torno al 50%. El crecimiento lento, los hallazgos microscópicos relativamente inocuos y la carencia de síntomas en los estadios más precoces pueden conducir a un tratamiento inicialmente menos agresivo de lo que se debiera. Las complicaciones derivadas de la avanzada edad que suelen tener los pacientes, también puede contribuir a dificultar el control de esta lesión.

## Bibliografía

- Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia: a long term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 285-298.
- Kramer IRH, 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; 46: 518-539.
- 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 Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: A follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 154-157.
- González Moles MA, Ruiz Ávila I, Esteban F, Bravo M, Fernández Martínez JA, González Moles S. Presencia de Secuencias de Papilomavirus humano 16 en carcinomas orales de células escamosas. *Medicina Oral* 1996; 1: 79-84.
- 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: 193-197.
- Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CLK et al. Mutated and wild-type p-53 expression and HPV integration in Proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 471-477.
- Kahn MA, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Proliferative verrucous leukoplakia: four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 469-475.
- Haley JC, Hood AF, Mirowski GW. Proliferative verrucous leukoplakia with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 481-483.
- Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Sindoh H et al. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Dis* 1999; 5: 15-19.
- Batsakis JG, Suárez P, El Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999; 35: 354-359.
- Shear M, Pindborg JJ. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980; 46: 1855-1862.
- Murray VA, Batsakis JG. Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 660-663.
- Schoelch ML, Sekandary N, Regezi JA, Silverman S Jr. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999; 109: 949-953.
- Kannan R, Bijur GN, Mallery SR, Beck FM, Sabourin CLK, Jewell SD et al. Transforming growth factor-alpha overexpression in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 69-74.
- Migliorati CA, Ranken R, Kaplan MJ, Silverman S Jr. Reactivity of monoclonal antibodies 17.13 and 63.12 with 141 oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 412-417.
- Brennan JA, Mao L, Hruban RH, Boyle JO, Eby YS, Koch WM et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332: 429-435.
- Gaillard A, Hofmann B, Sapanet M, Gaillard F. Le traitement de la papillomatose orale floride: a propos de 10 observations. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1983; 84: 363-367.
- Hall JM, Cohen MA, Moreland AA. Multiple and confluent lesions in oral leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia. *Arch Dermatol* 1991; 127: 887-892.