



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

APTITUD TERAPÉUTICA ANTE LA LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA ORAL

TRABAJO FIN DE GRADO



AUTORA: CARLA ALEJANDRA RODRIGUEZ GUZMÁN
TUTOR: ÁNGEL MARTINEZ – SAHUQUILLO MÁRQUEZ

24 DE MAYO DE 2016



Departamento de Estomatología
Facultad de Odontología



Medalla y Encomienda
Orden Civil de Sanidad

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Profesor de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ACTITUD TERAPÉUTICA ANTE LA LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA ORAL”, ha sido realizado por D^a CARLA ALEJANDRA RODRÍGUEZ GUZMÁN, bajo mi tutela y dirección, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de Odontología.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 24 de mayo de 2016.

FDO: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

AGRADECIMIENTOS

Finalizo mi Graduado en Odontología con el Trabajo de Fin de Grado.

Todo el proceso de formación durante estos cinco años se lo debo a muchas personas a las que me gustaría dedicar unas palabras de agradecimiento.

En primer lugar, a mi familia, en concreto a mis padres, Manuel Rodríguez Rodríguez y Trinidad Guzmán Núñez, los cuáles me han apoyado estos años y me han transmitido fuerza para poder luchar cada día hasta conseguir mi meta.

En segundo lugar, al Doctor Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez por su labor tutorial durante la elaboración de este proyecto y que me ha motivado y ayudado enormemente a materializar este trabajo.

En tercer lugar, a mis amigos, a los de siempre y a los que he conocido estos años con los que he pasado tantas horas y tanto me han aportado.

Gracias a todos por haberme acompañado en mí camino.

ÍNDICE

1. Introducción	2
1.1. Concepto.....	2
1.2. Epidemiología.....	3
1.3. Etiología.....	3
1.4. Hallazgos clínicos.....	4
1.5. Hallazgos microscópicos.....	5
1.6. Diagnóstico.....	6
1.7. Diagnóstico diferencial.....	8
1.8. Tratamiento.....	8
1.9. Pronóstico.....	8
2. Planteamiento del problema	9
3. Material y método	10
4. Resultados de la revisión	14
5. Discusión	18
5.1 Diagnóstico.....	18
5.2 Tratamiento.....	19
5.3 Pronóstico.....	23
6. Conclusiones	26
7. Bibliografía	27
8. Abreviaturas	30

RESUMEN:

Introducción: la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) es una forma poco frecuente, recalcitrante, y con mal pronóstico de la leucoplasia que requiere especial atención debido a su alta tasa de progresión a carcinoma oral de células escamosas (COCE) y el carcinoma verrugoso (CV), de difícil diagnóstico y con tendencia a la multifocalidad y la recidiva. **Objetivo:** realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la LVP centrándonos en su terapéutica y pronóstico para determinar el manejo adecuado en este tipo de lesiones. **Material y métodos:** se han realizado búsquedas en las bases de datos Pubmed, Scopus y Chocrane en los últimos cinco años. **Resultados y discusión:** de la revisión de los catorce artículos utilizados, podemos concluir que los aspectos fundamentales para el diagnóstico es el carácter multifocal y la recidiva de las lesiones, aunque también existen otras características adicionales. No existe tratamiento definitivo, siendo el más empleado la excisión quirúrgica, con un control posterior exhaustivo, siendo necesarias repetidas biopsias a lo largo de la vida del paciente. Se requiere realizar más estudios en estos pacientes.

ABSTRACT:

Introduction: oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a rare, recalcitrant, and lethal form of leukoplakia that requires special attention because of its high rate of progression to oral squamous cell carcinoma (OSCC) and warty carcinoma (VC), of difficult diagnosis and a tendency to multifocality and relapse. **Objective:** to perform an updated literature review of the PVL focusing on its management and prognosis to determine a proper handling. **Material and methods:** there have been researches in PubMed, Scopus and Chocrane data in the last five years. **Results and discussion:** from the revision of the fourteen article used, we conclude that the fundamentals for diagnosis is the multifocal character and recurrence of injury, although there are other additional features. There is no definitive treatment, the most used is surgical excision, with an exhaustive subsequent control, being still needed repeated biopsies throughout the patient's life. Further studies are required in these patients.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) Centro Colaborador para el cáncer oral y precáncer ha descrito la leucoplasia como “placa blanca con riesgo de transformación maligna” (1–4) habiendo excluido otras enfermedades o alteraciones conocidas que no supongan un aumento de riesgo de cáncer” (2). La prevalencia de leucoplasia oral se estima entre el 2-5% en todo el mundo y la mayoría de las lesiones siguen un curso benigno. Hay muchas variantes clínicas de leucoplasia oral.

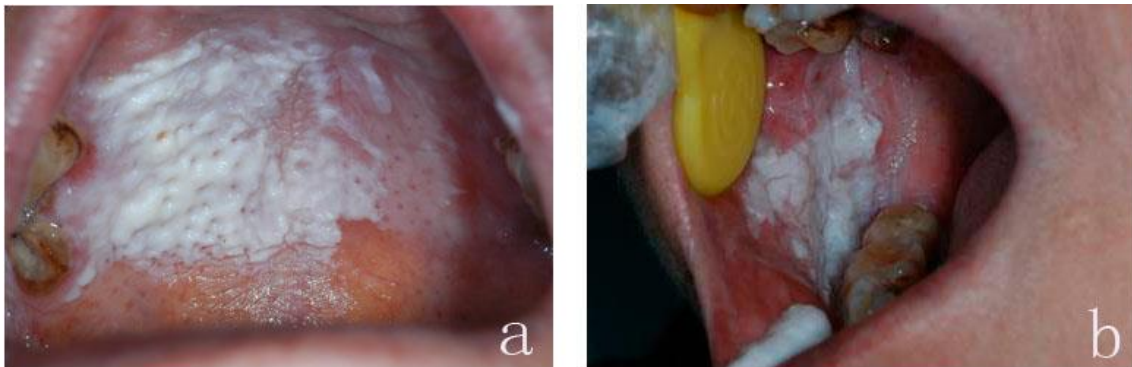


Figura1. Una lesión de LVP se ve a la derecha del paladar mucosa, de superficie prominente con múltiples picos (A); LVP en la mucosa yugal derecha más gruesa (b). (9)

En 1985, Hansen y col. (11) describen la leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP), diferenciándola de la leucoplasia común por sus características (5,6). La OMS ha descrito la LVP como lesión de alto riesgo, con alto potencial de transformación maligna: (1,3) entre el 56,2% y el 74,5% (7) y sin un criterio único patognomónico, sin embargo, tiene un criterio histológico combinado y comportamiento clínico exclusivo. Antes de la descripción por Hansen y col. (11) se denominaba papilomatosis oral (2). La LVP es una forma poco habitual, recalcitrante, y con mal pronóstico de la leucoplasia, que requiere especial atención debido a su alta tasa de progresión a carcinoma oral de células escamosas (COCE) y a carcinoma verrugoso (CV) (6,7).

1.2 Epidemiología

La epidemiología de la LVP ha sido estudiada por muchos autores. Hansen y col. (11) informaron de que la mayoría de las pacientes con LVP en su estudio eran del **sexo** femenino en proporción 4:1 (3,7), con edades comprendidas entre los 27 y los 74 años (media de edad 49 años). Silverman y Gorsky (12) informaron hallazgos similares (2).

La **edad** del paciente promedio ponderado fue 63,9 años (rango, 40-95 años) según Abadie, con un 66,9% de mujeres y un 34,78% fumadores (3,6,7). Aun así no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre sexos en relación con la progresión a cáncer (68,6% mujeres) y no progresión a cáncer (75% mujeres; $P = 1,0$) (7).

En cuanto a la **raza**, no se ha demostrado que haya predilección racial (2).

1.3 Etiología

La etiología de la LVP es de origen desconocido, y por ello su diagnóstico es un reto (2,3,8), debido a que los individuos a menudo carecen de los factores de riesgo que habitualmente son asociados con la leucoplasia oral y carcinoma (3,7).

El papel del **tabaco** en las lesiones LVP no es consistente, ya que estas lesiones se pueden ver en los fumadores y no fumadores. El porcentaje de fumadores oscila entre el 31 y 62% en los estudios realizados (1-4), siendo el consumo de tabaco es similar entre los grupos de progresión del cáncer y grupos de no progresión (30% vs 31,8%, respectivamente; $p = 1,0$) (5,7).

El papel del **alcohol** en la LVP tampoco ha sido vinculado como factor de riesgo (3,4). Aproximadamente el 17% de los pacientes con LVP evaluados por Campisi y col. (13) habían consumido alcohol (2,5).

Se ha sugerido una asociación entre la LVP y el **Virus del Papiloma Humano** (VPH). Autores como Campisi y col. (13) y Palefsky y col. (14) encontraron una asociación del 25-89% (1,7) de las lesiones de LVP, evaluando principalmente el VPH 15-16, mientras que estudios posteriores (7) como los de Fettig y col. (15) y Bagán y col. (16) no pudieron establecer ninguna asociación entre VPH y LVP (2-5).

Existe evidencia de que el **virus de Epstein-Barr** (VEB) puede tener relación en algunos casos de LVP, (2) pero aun así no puede vincularse como factor de riesgo (3,4).

Especies de **Cándida** han sido identificadas en la mayoría de los casos de LVP investigados por Marx y col. (17), aunque ello puede deberse a que la morfología de la superficie áspera y acanalada de la LVP favorece el atrapamiento de los organismos cándida (2).

Se han identificado también aberraciones de **genes específicos** y sobreexpresión de la **telomerasa** en los casos de LVP, aunque se sabe poco acerca de la aplicabilidad y la importancia de estos marcadores moleculares en las lesiones de carcinomas por LVP (2). Lee y col. (18) y Batsakis y col. (19) demostraron una mayor tasa de progresión de cáncer en pacientes con leucoplasia oral demostrando la sobreexpresión de p53 (1,7). Ésta se encuentra con frecuencia en los tumores p-scca (carcinoma de células escamosas derivado de la LVP), lo que nos lleva a creer que la sobreexpresión de p53 puede ser un factor que contribuye a la naturaleza multifocal de la LVP (1).

También se ha propuesto el papel de la **inmunidad debilitada / paciente comprometido** y LVP (2,9), siendo más prevalente pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (9).

1.4 Hallazgos clínicos

En sus primeras fases clínicas, la LVP puede presentarse como una hiperqueratosis focal, que puede ser fácilmente confundida con la leucoplasia convencional (2,3). Con el tiempo, se pueden observar lesiones similares adicionales, que aparecen rodeando la lesión (2).

Inicialmente, la LVP se presenta a menudo como una lesión superficie plana y blanca, áspera, granulada o verrugosa (2,6), difusa y homogénea (7). Sin embargo, las lesiones pueden ser a veces eritematosa en lugar de blancas (2,3,6,8) y gradualmente se hacen exofíticas (7,8).

La progresión de las LVP tiende a seguir a 4 fases clínicas generales:

- la presentación temprana localizada;
- la expansión geográfica con el tiempo;
- el desarrollo de una apariencia verrugosa;
- el desarrollo de cáncer (2–4).

Aunque la mayoría de las lesiones iniciales son asintomáticas, el dolor a veces puede estar presente. La evidencia clínica de ulceración e induración de la LVP puede indicar la posibilidad de transformación maligna (2).

La LVP puede afectar a cualquier superficie de la mucosa oral y con frecuencia es bilateral. La enfermedad implica predominantemente a la mucosa bucal y la lengua (3,7). Algunos investigadores opinan que la encía (52%) y la mucosa alveolar (50%) son las zonas más frecuentemente implicadas (2,7). Bagán y col. (16) encontraron una mayor tasa de participación de la encía mandibular (86,7%) en comparación con el maxilar superior (76,7%) y señalan la mucosa bucal como el segundo sitio más común (5,7).

1.5 Hallazgos microscópicos

Al observar las lesiones al microscopio, la LVP presenta un espectro de hallazgos histológicos que van de benigno a maligno. Hansen y col. (11) proponen un sistema de clasificación microscópico para LVP usando una escala de 1 a 10 (7) para definir la gravedad de los cambios celulares:

- Grado 0: mucosa normal;
- Grado 2: leucoplasia clínicamente homogénea;
- Grado 4: hiperplasia verrugosa;
- Grado 6: carcinoma verrugoso;
- Grado 8: carcinoma de células escamosas papilar;
- Grado 10: carcinoma de células escamosas pobremente diferenciados (2,9).

En el que las puntuaciones impares se refiere a un estado intermedio entre los mencionados por las puntuaciones e incluso adyacentes (9).

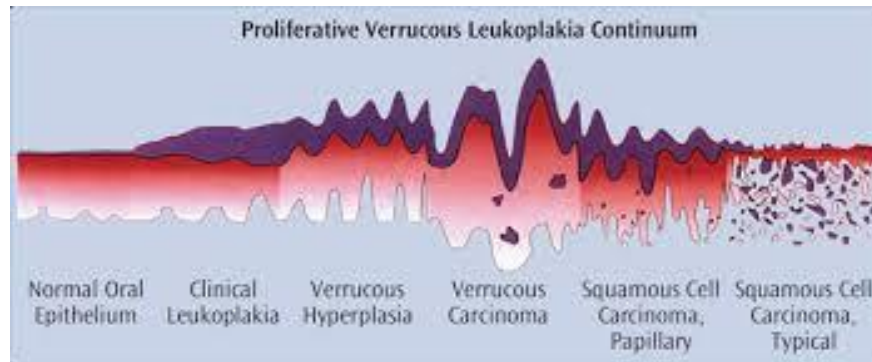


Figura 2. Evolución de la Leucoplasia Verrucosa Proliferativa. Greer RO, McDowell JD, Hoernig. (24)

Batsakis y col. (19) modificaron más tarde esta descripción y describen cuatro etapas (7) de desarrollo en las lesiones LVP:

- leucoplasia plana clínica sin atipia celular;
- hiperplasia verrucosa;
- carcinoma verrucoso;
- carcinoma de células escamosas (2).

Los hallazgos microscópicos asociados con la LVP dependen de la etapa de la progresión de la enfermedad. Aunque la histopatología es útil para llegar a un diagnóstico, el diagnóstico histológico depende del área específica de la lesión de LVP biopsiada. Por lo tanto, la LVP puede tener múltiples presentaciones que van desde la histología benigna de hiperqueratosis a carcinoma por lo que el diagnóstico puede cambiar con el tiempo (1–3).

1.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la LVP se basa en una combinación de hallazgos clínicos e histológicos (2). Cerero-Lapiedra y col. (20), propusieron unos criterios, que posteriormente fueron modificados por Carrad y col. (6), los cuales requieren que las lesiones de sospecha cumplan 4 criterios diagnósticos específicos: (2,6)

- La identificación de leucoplasia con zona verrugosa y con la participación de 2 o más sitios: el dorso de la lengua, el borde lateral de la lengua, la mucosa bucal, la encía, la mucosa alveolar, el paladar duro, el paladar blando, el suelo de la boca, el labio superior y el labio inferior (1,2,6).
- Un tamaño mínimo para todas las lesiones en conjunto de 3 cm (2,6).
- El seguimiento de cinco años que documente que la lesión que se caracteriza por la difusión y ampliación del área de la lesión implicada, con recidivas en las áreas tratadas previamente (2,6).
- Al menos un informe de la biopsia para descartar transformación maligna en CV o COCE (2,6).

Gandolfo y col. (21) también han establecido una serie de criterios para LVP. Estos diversos y variados criterios de diagnóstico tienden a apoyar la idea de que las características determinantes para la definición de este trastorno siguen siendo controvertidas (2,10).

También es importante tener en cuenta que la hiperplasia verrugosa puede ocurrir de forma independiente, fuera del espectro de la LVP (3,7), por lo que aunque "la presencia de una zona verrucosa" se encuentre entre los principales criterios de diagnóstico, no se debe considerar un criterio importante en esta enfermedad, ya que en muchos casos las lesiones iniciales no son verrucosas, y cuando finalmente tienen una apariencia verrucosa, histológicamente pueden corresponder a CV (8). Por lo tanto, si se tiene en cuenta el aspecto verrucoso como un criterio importante, el diagnóstico de esta enfermedad puede ocurrir que se retrase (8).

Los criterios diagnósticos más importantes para este tipo de leucoplasia que deberían ser reconocidos en su forma temprana, son la "proliferación" y la naturaleza "multifocal" (4,6,8,9). La naturaleza proliferativa de esta patología oral estará condicionada por la existencia de múltiples leucoplasias (más de 2 localizaciones), registrando el crecimiento de las lesiones y la recaída de las áreas tratadas previamente de una manera adecuada (8).

1.7 Diagnóstico diferencial

La aparición inicial de la LVP puede simular procesos benignos, como hiperqueratosis, liquen plano, candidiasis hiperplásica, etc. Sin embargo, la afectación progresiva generalizada de la mucosa tendería a sugerir el diagnóstico de la LVP (2,3).

La disqueratosis intraepitelial hereditaria benigna o las coalescencias múltiples de lesiones de condiloma acuminado pueden parecerse también a la LVP (2).

1.8 Tratamiento

Actualmente, no existe tratamiento definitivo de la LVP. El tratamiento más utilizado hasta ahora ha sido la excisión quirúrgica. Aun así, debido a la multifocalidad de la lesión las recidivas son muy frecuentes. Una vez diagnosticada la LVP, debe emprenderse un tratamiento activo (9).

El tratamiento depende de rasgos histopatológicos específicos. Dada la frecuente discrepancia entre el diagnóstico clínico y anatomopatológico, las lesiones deben ser seguidas de cerca por los cambios clínicos, y se deben realizar múltiples biopsias para reducir el error de muestreo. La leucoplasia verrugosa proliferativa requiere un compromiso tanto por parte del paciente como por parte del profesional de la salud para poder controlar la lesión (7).

1.9 Pronóstico

El pronóstico de la LVP es negativo. Hasta el 74,5% de las lesiones tienen transformación maligna (7) y a pesar de utilizar varios tratamientos diferentes, la recidiva es frecuente, y su característica multifocal hace muy complicada la extirpación total de la lesión, llevando al paciente a someterse a controles y biopsias periódicamente y continuos tratamientos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las lesiones blanquecinas son relativamente frecuentes en la cavidad oral. Entre ellas, la LVP tiene una alta tasa de recurrencia y también una alta tasa de progresión a carcinoma verrugoso y carcinoma de células escamosas.

El manejo de estas lesiones es un desafío, siendo el objetivo del tratamiento retrasar o detener a tiempo la transformación maligna de lesiones.

En la LVP, debido a la falta de una visión adecuada en la etiopatogenia de esta enfermedad, hay una falta de consenso en cuanto a los protocolos de tratamiento y de manejo efectivos. Además, hay una escasez de estudios aleatorios controlados de LVP, con la mayoría de los datos publicados de naturaleza retrospectiva.

El tratamiento convencional de la LVP es la excisión quirúrgica, aunque la eliminación completa de las lesiones es compleja debido a la progresión multifocal. Los pacientes con LVP necesitan múltiples biopsias con el tiempo para identificar el estado histológico de este trastorno progresivo.

Este hecho, ha dado lugar a la búsqueda de tratamientos alternativos para la eliminación de la LVP y sus recidivas, sin encontrar el tratamiento definitivo.

Por ello, nuestro objetivo en el presente trabajo, es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la LVP centrándonos en su enfoque terapéutico y pronóstico para determinar el manejo adecuado en este tipo de lesiones.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Para las búsquedas se utilizaron descriptores MeSH

Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos “PubMed” con los términos “leukoplakia”, “verrucous”, “proliferative”, “oral”. Utilizamos la base de datos MeSH para buscar sinónimos de dichas palabras y así evitar que se pierdan artículos que traten el tema. Con las palabras claves elegidas, sus sinónimos y con ayuda de los operadores booleanos OR y AND, realizamos nuestra estrategia de búsqueda:

Una vez realizada la búsqueda, establecemos unos límites para concretarla. En el caso del Pubmed los límites son:

1. Tipos de artículos (Articles types): todos los tipos (all types)
2. Fechas de publicación (Publication dates): En los últimos 5 años (5 years)
3. Especies (Species): Humanos (Humans)
4. Idioma (Language): Español (Spanish); Inglés (English)

También utilizamos los buscadores Scopus y Chocrane con la misma estrategia de búsqueda.

Criterios de INCLUSIÓN	Criterios de EXCLUSIÓN
Fecha de publicación de los artículos: Entre los últimos 5 años (entre 2011 y 2016)	Artículos con una fecha de publicación mayor a 5 años
Estudios realizados en humanos	Estudios sobre animales
Artículos de alta evidencia	Artículos que no tuviesen ninguna relación con la leucoplasia verrucosa proliferativa oral y su tratamiento
Artículos publicados en inglés y español	Aquellos artículos que no fuesen publicados en inglés o español
Estudios realizados en el área de Odontología y Medicina Bucal	

Tabla 1. Criterios de inclusión y de exclusión

En la primera búsqueda empleamos como criterio de la misma:

“(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND (treatment OR therapy OR therapeutics)”.

Obteniéndose en Pubmed un total de 43 resultados sin aplicar ningún tipo de filtro. Establecemos limitaciones generales, acotando los resultados a los últimos 5 años, estudios realizados en humanos y seleccionando como idiomas Inglés o Español, obteniéndose 14 resultados que hemos utilizado.

En Scopus sólo nos aparece un artículo, que ya encontramos con el anterior buscador. En Chocrane también nos aparece uno, que lo descartamos por ser haber sido publicado hace más de 5 años.

Nuestros resultados se resumen en la siguiente tabla:

BUSQUEDA EN PUBMED	Encontrados (Sin aplicar / aplicando criterios de exclusión)		Seleccionados
(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND (treatment OR therapy OR therapeutics)	43	14	14
1. AND Review	12	8	8
2. AND Case Reports	13	4	4
3. AND Systematic Review	3	2	2
4. AND Comparative Study	3	2	2
5. AND English abstract	6	0	0
6. AND Research Support	4	0	0
7. AND Letter	2	0	0
BÚSQUEDA EN SCOPUS	1	0	1

Tabla 2. Resultados de la primera búsqueda.

En la segunda búsqueda utilizamos como criterio:

“(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND prognosis”

Obteniéndose en Pubmed un total de 16 resultados sin aplicar ningún tipo de filtro. Establecemos limitaciones generales, acotando los resultados a los últimos 5 años, estudios realizados en humanos y seleccionando como idiomas Inglés o Español, obteniéndose 3 resultados, los cuales ya los habíamos encontrado en nuestra anterior búsqueda.

En Scopus obtuvimos 12 artículos. Al aplicar los criterios de exclusión obtuvimos 3, de los cuales utilizamos 1.

En Chocrane no se obtuvieron resultados con esta estrategia de búsqueda.

BUSQUEDA EN PUBMED	Encontrados (Sin aplicar / aplicando criterios de exclusión)		Seleccionados
(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND (treatment OR therapy OR therapeutics)	16	3	3
1. AND Review	3	2	2
2. AND Case Reports	4	1	1
3. AND Systematic Review	0	0	0
4. AND Comparative Study	2	0	2
5. AND English abstract	3	0	3
6. AND Research Support	4	0	4
7. AND Letter	0	0	0
BÚSQUEDA EN SCOPUS	12	3	1

Tabla 3. Resultados de la segunda búsqueda.

En la tercera búsqueda utilizamos como criterio:

“(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND diagnosis”

Obteniéndose en Pubmed un total de 87 resultados sin aplicar ningún tipo de filtro. Establecemos limitaciones generales, acotando los resultados a los últimos 5 años, estudios realizados en humanos y seleccionando como idiomas Inglés o Español, obteniéndose 21 resultados, los cuales 11 ya habíamos encontrado en nuestra anterior búsqueda. Utilizamos 10 artículos.

En Scopus encontramos 52 resultados. Al aplicar los criterios de exclusión el resultado fue de 22 artículos, de los cuales utilizamos 9, aunque estos artículos ya lo habíamos encontrado en Pubmed.

En Chocrane no obtuvimos resultados con esta estrategia de búsqueda.

BUSQUEDA EN PUBMED	Encontrados		Seleccionados
	(Sin aplicar / aplicando criterios de exclusión)		
(oral OR mouth) AND verrucous AND proliferative AND (leukoplakia OR queratosis) AND (treatment OR therapy OR therapeutics)	87	21	10
1. AND Review	16	9	7
2. AND Case Reports	25	4	2
3. AND Systematic Review	4	3	1
4. AND Comparative Study	4	2	0
5. AND English abstract	6	0	0
6. AND Research Support	12	2	0
7. AND Letter	0	0	0
BÚSQUEDA EN SCOPUS	52	22	9

Tabla 4. Resultados de la tercera búsqueda.

4. RESULTADOS DE LA REVISIÓN

Parashar P. Proliferative verrucous leukoplakia: An elusive disorder. J Evid Based Dent Pract [Internet]. Elsevier Inc; 2014;14(SUPPL.):147–53.e1.

En este artículo se destaca el papel esencial de los profesionales de la salud de realizar exámenes intraorales, siendo conscientes de que la LPV es una forma distinta y poco común de leucoplasia oral multifocal, de la que se sabe poco sobre su etiopatogénesis y no hay modalidad de tratamiento específico eficaz. Debido a su alto potencial de recurrencia y progresión para el carcinoma de células escamosas, todas las lesiones recurrentes blancas y multifocales de la cavidad oral deben ser vistas con sospecha.

Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2015;0194599815586779

Este artículo nos recalca que la leucoplasia verrugosa proliferativa es una forma rara de leucoplasia con una alta tasa de transformación maligna. Se requiere una alta sospecha clínica, para incluir un tiempo de un seguimiento cercano y repetidas biopsias por un profesional de la salud bien versado en el carcinoma oral.

Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. World J Surg Oncol [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):122.

Esta propone el nombre de "Leucoplasia proliferativa multifocal" en lugar de "leucoplasia verrucosa proliferativa" con el objetivo de reducir el infradiagnóstico de esta enfermedad, mejorar el diagnóstico precoz, tratar de hacer una terapia temprana y control y evitar su transformación maligna.

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 [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;119(3):318–25.

El objetivo de este estudio es documentar y comparar las características del carcinoma que surgen en los pacientes con LVP (p-scca) con las del carcinoma de células escamosas convencional (c-scca) con el fin de determinar si p-scca debe ser categorizada como una entidad clínica independiente. P-scca, presenta mejores factores pronósticos y mejores tasas de supervivencia. Los resultados sugieren que el p-scca puede representar una entidad distinta

Ge L, Wu Y, Wu L, Zhang L, Xie B, Zeng X, et al. *Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in mainland China. World J Surg Oncol [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):26.*

En este caso control se describe un caso de progresión rápida, que tiene transformación maligna en un corto período de tiempo. Además, la etiología de la LVP se discute y la inmunidad se propone como la causa posible. El estado inmunológico, merece un examen por su contribución a la etiología de la LVP.

Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. *Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity! Adv Anat Pathol [Internet]. 2013;20(6):416–23.*

El artículo nos concluye que el diagnóstico de la LVP sólo puede lograrse a través de la observación clínica de las lesiones que en el tiempo evolucionan a carcinoma verrugoso y a carcinoma escamoso o convencional. Se presenta una breve vista de las características biológicas y clinicopatológicas de LPV y discute su diagnóstico, diagnóstico diferencial y manejo.

Kharmya MY, Tarakji B. *Current evidence in diagnosis and treatment of proliferative verrucous leukoplakia. Ann Saudi Med. 2012;32(4):412–4.*

Este artículo nos dice que la LVP es una lesión bucal persistente y progresiva que requiere tratamiento temprano y agresivo para aumentar las posibilidades de un resultado favorable. El diagnóstico temprano se recomienda, así como un consenso sobre los criterios de diagnóstico, lo que mejore enfoques terapéuticos.

Ann M. Gillenwater, MD, Nadarajah Vigneswaran, DMD, Hanadi Fatani, MD, Pierre Saintigny, MD, Adel K. El-Naggar, M. *Proliferative verrucous leukoplakia: Recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimic. Wiley Online Library. DOI 10.1002/hed.23505*

Este artículo nos indica que la identificación de pacientes con LVP sólo se puede lograr a través de la observación clínica aguda de la progresión macroscópica e histológica temporal en pacientes con carcinoma de células escamosas. Presenta la visión actual de las características clínico-patológicas y biológicas de LVP y se discute su diagnóstico, diagnóstico diferencial y manejo.

Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. *Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. Br J Dermatol. 2014;170(5):1039–47.*

Esta revisión de la literatura tiene como objetivo recopilar la evidencia disponible sobre los siguientes temas: datos demográficos del paciente, etiología, localización, lesión potencial maligno, la ubicación y características histopatológicas de las lesiones transformadas, las tasas de supervivencia específica de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los datos recuperados se fusionaron y se realizó un análisis descriptivo. Los resultados demuestran que PVL tiene características particulares.

Carrard VC, Brouns EREA, Waal I Van Der. Proliferative verrucous leukoplakia ; a critical appraisal of the diagnostic criteria. 2013;18(3):411–3.

En este artículo se hace la propuesta de exigir la participación de más de dos subsitios orales, un tamaño de las zonas leucoplásicas de al menos 3 centímetros, y un período bien documentado de al menos cinco años de evolución de la enfermedad que se caracteriza por la difusión y la aparición de una o más recurrencias en un área previamente tratada.

García-chías B, Cruz LC La, Cerero-lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia : Evaluation. 2014;19(4).

Este artículo trata de comprobar la validez de los criterios mayores y menores que se han propuesto, modificando los de Cerero-La piedra. Estos criterios son aplicados a 116 casos de pacientes. Y se calcula la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Vecchio A Del, Palaia G, Tenore G, Russo N, Romeo U. The photodynamical treatment of oral verrucous proliferative leuko- plakia . Case report at 18 months follow up. 2013;13–4.

Se trata de un caso clínico donde se trata la LVP con terapia fotodinámica. Al cabo de cinco sesiones de láser diodo y ácido 5-aminolaevulinico como fotosensibilizador la lesión desaparece. Se lleva a cabo un control del paciente cada tres meses hasta los dieciocho meses en el cual no se haya ninguna recidiva.

Romeo U, Russo N, Palaia G, Tenore G, Vecchio A Del. Case report Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. 2014;(2):77–80.

En este caso clínico también se trata la LVP con terapia fotodinámica: láser diodo y ácido-5-aminolaevulinico como fotsensibilizador. Tras cuatro sesiones la lesión desaparece. Siguiendo el caso una vez al mes durante doce meses no se encuentran recidivas y la mucosa oral está intacta.

Poveda-roda R, Bagán J V, Jiménez-soriano Y. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. 2010;15(1).

Este estudio se ha realizado mediante la observación de la evolución de la LVP en diecisiete pacientes que fueron tratados con retinoides de forma tópica o de forma sistémica, así como los beneficios, perjuicios y reacciones adversas durante un tiempo determinado. No es concluyente, ya que sólo se obtuvieron siete mejoras y serias reacciones adversas.

Chainani-Wu NI, Purnell DM, Silverman S Jr. A case report of conservative management of extensive proliferative verrucous leukoplakia using a carbon dioxide laser. Photomed Laser Surg. 2013 Apr;31(4):183-7

Se trata de un caso control donde se trata y se sigue a un paciente con LVP y carcinoma invasivo superficial con láser diodo mediante excisión y evaporación. La morbilidad del paciente se ve mejorada a lo largo de doce años, siendo un tratamiento conservador que no interfiere en la calidad de vida del paciente.

Qaisi M, Vorrasi J, Lubek J, Ord R. Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. Elsevier Inc; 2014;72(8):1511–6

Esta revisión bibliográfica concluye La incidencia de COCE parece implicar con mayor frecuencia a mujeres de raza blanca y sin factores de riesgo. La encía parece ser el sitio principal más comúnmente implicado. La observación y el tratamiento temprano parecen mejorar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Se han encontrado metástasis cervicales y desarrollado más de cuatro carcinomas primarios por LVP.

Tabla 5. Resultados de la revisión

5. DISCUSIÓN

La LVP hoy en día sigue siendo una patología incurable. A pesar de utilizar diferentes tratamientos con el fin de eliminar estas lesiones los resultados no son exitosos. La mayoría de los artículos revisados hacen referencia a los criterios diagnósticos y al tratamiento precoz para poder diagnosticar la LVP lo antes posible y evitar que ésta avance. Por ello, es interesante tener establecidos unos criterios diagnósticos de LVP fiables para poder tratarlo de forma temprana de manera que el pronóstico sea lo más favorable posible para el paciente.

5.1 Diagnóstico

García-Chías y col. (23) basándose en los criterios de diagnóstico propuestos por Cerero-Lapiedra, establecieron unos criterios diagnósticos mayores y menores. Se requiere que las lesiones de sospecha cumplan estos criterios diagnósticos específicos: (2,6). Los criterios mayores son los siguientes:

- a. Una lesión de leucoplasia con más de dos sitios diferentes, por lo general la encía, la cresta alveolar y el paladar.
- b. La presencia de una zona verrugosa.
- c. La extensión o reabsorción de las lesiones durante el desarrollo de la enfermedad.
- d. La recurrencia en un área previamente tratada.
- e. Desde un punto de vista histopatológico, encontrar desde simples hiperqueratosis epiteliales a hiperplasia verrugosa, carcinoma verrugoso o carcinoma de células escamosas, in situ o infiltrante.

Los criterios menores son los siguientes:

- a. Una lesión leucoplasia oral que ocupa al menos 3 cm al agregar todas las zonas afectadas.
- b. La paciente es una mujer.
- c. El paciente (varón o mujer) no fuma.
- d. La evolución de la enfermedad durante más de 5 años.

Con el fin de establecer el diagnóstico de la LVP, se sugirió que dos de las siguientes combinaciones tienen que existir:

- Tres criterios mayores (siendo “e” entre ellos)
- O bien dos criterios mayores (siendo “e” entre ellos) más dos criterios menores (6).

Este conjunto de criterios de diagnóstico no se ha utilizado y evaluado en series de casos, y por lo tanto no sabemos aún su verdadera utilidad y eficacia (23)

5.2 Tratamiento

En la LVP, debido a la falta de una visión adecuada en la etiopatogenia de esta enfermedad, hay una falta de consenso en cuanto a que los protocolos de tratamiento adecuados (3,8). Una vez diagnosticada la LVP, debe emprenderse un tratamiento activo (9). Todos los tratamientos quirúrgicos conservadores no han tenido éxito (4).

Los tratamientos que se han empleado son los siguientes:

○ **Excisión quirúrgica**

El tratamiento convencional de la LVP es la excisión quirúrgica, utilizado en la mayoría los casos (7), aunque la extirpación total de las lesiones es complicada debido a la localización múltiple de la LVP (2). Se prefiere esta opción de tratamiento porque permite la evaluación microscópica (7). A menudo, con fines oncológicos, se extirpa la lesión con dos cm de margen de seguridad. Esto a menudo conduce a un defecto grande que requiere reconstrucción para ayudar a aliviar problemas como cicatrices, trismo, disfagia y microstomía (29).

Los pacientes con LVP necesitan controles de seguimiento mediante múltiples biopsias a lo largo del tiempo para identificar el estado histológico de este trastorno progresivo (2,7).

Hansen y col. (11) estudiaron 30 pacientes con LVP durante un periodo de seguimiento que osciló entre 1 y 20 años con lo que concluyeron que los pacientes

requieren entre 3 y 89 biopsias diagnósticas adicionales, con un promedio de 14,2 biopsias por paciente en la fase de seguimiento(2). Según Abadie requieren un promedio de 9 biopsias (7).

- **Antivirales**

Debido al polémico papel del VPH como causa de la LVP el tratamiento con antivirales ha sido juzgado (2).

Femiano y col. (22) persiguieron un estudio en el que se trataron mitad de una muestra de las lesiones de LVP VPH positivas con la cirugía solamente, y la otra mitad de las lesiones de LVP VPH positivas con cirugía y metisoprinol, un fármaco inmunomodulador con actividad antiviral contra el VPH. Los resultados de su estudio mostraron que la tasa de recurrencia de las lesiones LVP tratados con terapia combinada (que incluyó cirugía y metisoprinol) fue mucho menor en comparación con aquellas lesiones tratadas con cirugía sola. El período de seguimiento de estos pacientes fue de 18 meses (2).

En el futuro, anticuerpos anti-VPH, anticuerpos anti-TGF, y estrategias de gestión pro-apoptóticos puede ser consideradas como tratamiento (10).

- **Tratamientos farmacológicos**

Se han propuesto diferentes tratamientos farmacológicos para la LVP. El tratamiento con fluconazol durante dos meses y la suspensión oral de nistatina, ha sido recomendado como tratamiento para la LVP. Sin embargo, este protocolo de tratamiento es básicamente empírico (2).

Los inhibidores de los retinoides, la vitamina A, los antioxidantes, y la ciclooxigenasa (COX-2) se han investigado sin resultados claros (7).

El b-caroteno también ha demostrado mejoría clínica en pacientes con leucoplasia oral, y los niveles séricos más altos estuvieron asociados con un menor riesgo de leucoplasia (7).

Los tratamientos tópicos no han tenido efecto positivo (9). La terapia con vitamina tópica no ha demostrado ser beneficiosa (10).

- **Retinoides**

El uso de retinoides de forma tópica o sistémica se ha empleado como tratamiento de la LVP. Poveda-Roda y col. (27) siguieron la evolución de 17 pacientes que trataron con retinoides. Doce de ellos recibieron tratamiento sistémico empleando 1-2 mg/kg/día de ácido 13-cis-retinoico, viéndose la LVP mejorada en seis de los casos, sin cambios en uno de ellos y empeorado en el resto. En cinco pacientes se utilizó la forma tópica mediante gel de tretinoína o isotretinoína al 0.05-0.1%, obteniéndose sólo un resultado favorable y sin cambios en el resto.

Es relevante la toxicidad de éste producto, ya que se han observado muchos efectos adversos en su utilización sistémica, tales como: queilitis, descamación, prurito, alopecia, rinitis, e incluso sangrado rectal, calambre de las extremidades y crisis asmática.

Los autores concluyen que es necesario realizar más estudios experimentales antes de indicar o contraindicar el uso de los retinoides.

- **Tratamiento con láser**

La ablación con láser no es considerada una forma ideal de tratamiento debido a que se asocia con un ritmo rápido y alto de recurrencia (2,3). Además, algunos investigadores que han experimentado con el uso láseres (CO₂ y Nd: YAG) para el tratamiento de la LVP, han llegado a la conclusión de que el potencial de recurrencia mediante ablación con láser es similar a la biopsia con bisturí. La rápida recurrencia de la LVP después de la ablación con láser probablemente está relacionado con la falta de control preciso de la profundidad del láser, que puede dejar capas del epitelio involucrados sin eliminar (2,10).

Sin embargo, autores como Chainani-Wu y col. Utilizaron el láser diodo en un caso de LVP con carcinoma invasivo superficial cuando el paciente se negó a la glosectomía completa. Se realizaron tanto excisiones como vaporizaciones láser. Este enfoque dio

lugar a una buena respuesta clínica y la disminución de la morbilidad durante un período de seguimiento de 12 años. Esta forma de tratamiento requiere mayores habilidades, capacitación y experiencia en la evaluación de lesiones premalignas orales o cambios malignos. Sin embargo, la disminución de la morbilidad a largo plazo y mejorar la calidad de vida que sea una valiosa opción de tratamiento para la LVP. (28)

- **Terapia fotodinámica**

La terapia fotodinámica (TFD) es el tratamiento con medicamentos que se vuelven activos cuando se exponen a la luz ultravioleta. Estos medicamentos destruyen las células cancerosas. La TFD incluye tres componentes: luz, fotosensibilizador y oxígeno. El fotosensibilizador se activa con el láser y reacciona con el oxígeno produciendo una destrucción selectiva del tejido (26).

Del Vecchio y col. (25) establecieron buen pronóstico para la LVP con este tratamiento, siguiendo un caso durante dieciocho meses que trataron con luz fotodinámica, en el cual se consiguió la eliminación completa del tejido patológico dejándolo sano. La TFD se realizó junto con la administración de un fotosensibilizador, el ácido 5-aminolaevulinico (5-ALA) al 20% en forma de gel, aplicado sobre la lesión noventa minutos antes de la exposición al láser diodo de 635 nm. Aplicando la radiación dos veces por semana con un máximo de 6 aplicaciones, con una potencia de 100mW la lesión desapareció en 5 aplicaciones. Después de revisiones cada tres meses y hasta los 18 meses no se encontraron recurrencias.

Romeo y col. Siguieron un caso similar y realizaron el mismo tratamiento exactamente. La paciente fue tratada con cuatro sesiones de TFD y a los seis meses, la lesión había desaparecido. Doce meses después no se encontraron recidivas (26).

Las ventajas del tratamiento de la LVP con TFD son: efectos secundarios moderados, posibilidad de repetir el tratamiento sin efectos tóxicos y excelentes resultados estéticos sin cicatrices. Además, permite volver a realizar el tratamiento de forma rápida si hay recurrencias. Las desventajas de este tratamiento son: su alto coste, la necesidad de someterse al tratamiento durante semanas y que el 5-ALA-TFD es la poca penetración en el tejido. Sólo penetra 1-2 mm.

La eficacia con esta modalidad no está clara para muchos autores (2,3,10). Requiere más estudio que demuestre sus resultados (4).

- **Otros tratamientos**

Con menos frecuencia se han utilizado otros tratamientos alternativos. El uso de radioterapia no ha alterado la progresión de las lesiones de LVP (2). Este tratamiento debe reservarse para los carcinomas invasivos con características agresivas (4).

La crioterapia o “aplicación de frío”, mediante nitrógeno líquido se ha utilizado en el tratamiento de la LVP, aunque no ha mostrado éxito (2,10).

La fototerapia, que consiste en el tratamiento de la lesión mediante la radiación ultravioleta tiene principalmente una acción antiinflamatoria, por lo que no ha mostrado éxito en el tratamiento de la LVP (2).

La inmunoterapia ha demostrado efecto positivo en casos aislados (9). La mejora de la respuesta inmune es una intervención crítica, especialmente en la fase temprana de la enfermedad, debido a que algunos pacientes han mostrado resistencia a este tipo de terapias en etapas posteriores (9).

5.3 Pronóstico

La transformación maligna de una lesión de LVP ocurre del 56 al 74% de los casos (1,7). La LVP progresa a CV y COCE (9). Un total de 63,9% progresa a carcinoma invasivo (7). La LVP se caracteriza por la refractariedad de tratamiento (9), donde los pacientes desarrollan un promedio de 3,66 nuevas lesiones (7). La mayoría de los pacientes se someten a múltiples modalidades de tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad (7).

No está claro si hay alguna característica clínica que sugiera que una lesión de LVP con el tiempo se convertirá en COCE. Algunos pacientes con LVP pueden desarrollar varias lesiones cancerosas orales diferentes durante un período de tiempo determinado (2), siguiendo una progresión multifocal (7).

Este concepto plantea la hipótesis de que en la LVP toda la superficie epitelial oral tiene un mayor riesgo para el desarrollo de lesiones malignas (2,8) debido a múltiples anomalías genéticas en el tejido. La mucosa normal empieza a sufrir una transformación gradual, tanto clínica como histológicamente (4). Se estima que el tiempo promedio de la LVP para someterse a la transformación maligna oscila de 4,7 a 11,6 años, con un período de transformación media de aproximadamente 6 años (2,9), aunque se han dado casos de transformación cancerosa con sólo 16 meses después de la aparición de las manchas blancas (9).

La metástasis axilar en un paciente con COCE derivada de una LVP preexistente puede darse.

La tasa de mortalidad en pacientes con LVP asociada COCE es alta de acuerdo a múltiples investigadores, que varía entre el 30 y el 39,6 % (7). Sin embargo, algunos investigadores sugieren que el COCE que surge en la LVP parece ser una forma menos agresiva de cáncer (2).

Sólo el 16,67% de los pacientes se han considerado libres de enfermedad (7).

Debido a su potencial de recurrencia y progresión inexorable a COCE, todas las lesiones recurrentes blancas y multifocales de la cavidad oral deben tener seguimiento estrecho. Posiblemente cada 2-6 meses puede ser necesario para evaluar la mucosa de cambios progresivos (2). El rendimiento y la evaluación de las biopsias representativas son esenciales para establecer la existencia de displasia epitelial o de carcinoma (8).

Se han demostrado diferencias en las recidivas en relación con el COCE. Un promedio de 3,2 tumores primarios recurrentes o segundo tumor para cada paciente se han relacionado con carcinoma de células escamosas asociado a LVP (p-scca), dentro de un lapso de tiempo promedio de 6 años, lo que requiere un tiempo de vida de la supervisión constante de estos pacientes. En comparación, sólo el 12% de los pacientes con carcinoma de células escamosas sin relación con la LVP (c-scca) ha experimentado una recidiva o un segundo tumor primario. Esta disparidad no estaba relacionada con las diferencias en la estrategia de tratamiento, fracaso quirúrgico, o el estado de los márgenes quirúrgicos en peligro (1). Por lo que podemos pensar que estamos ante una forma más agresiva de cáncer.

En última instancia, el diagnóstico precoz, la intervención y el seguimiento son fundamentales para limitar la carga de enfermedad y la transformación maligna (7).

Guillenwater, ha propugnado que el método más eficaz es cambiar el objetivo terapéutico de "cura" por el objetivo de "control", manteniendo una estrecha vigilancia para detectar el cáncer invasivo de forma temprana y llevar a cabo la escisión local amplia de la enfermedad invasiva cuando en cuanto sea posible (4).

6. CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de la LVP se realiza de forma retrospectiva. La multifocalidad y la recidiva de las lesiones leucoplásicas tras su eliminación, son criterios fundamentales para el diagnóstico precoz. Las características clínicas de las leucoplasia y de los pacientes se consideran criterios adicionales.
2. El estudio histopatológico es imprescindible para descartar la presencia de un carcinoma verrucoso o un carcinoma de células escamosas invasivo.
3. La extirpación quirúrgica, es el tratamiento más empleado actualmente aunque no previene la recidiva de las lesiones.
4. La utilidad de la vaporización con láser en el tratamiento de la LVP se fundamenta en una menor morbilidad para el paciente. Sin embargo, la dificultad de controlar la profundidad de su acción conlleva numerosas recidivas.
5. A pesar de los casos de curación sin recidiva obtenidos mediante la terapia fotodinámica, son necesarios la realización de estudios clínicos controlados que aclaren su papel en el tratamiento de la LVP.
6. El seguimiento clínico y la monitorización histológica de las lesiones mediante biopsias repetitivas, son fundamentales en el diagnóstico y tratamiento precoz de las malignizaciones, constituyendo la base del manejo de estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFIA

1. 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* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;119(3):318–25.
2. Parashar P. Proliferative verrucous leukoplakia: An elusive disorder. *J Evid Based Dent Pract* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;14(SUPPL.):147–53.e1.
3. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity! *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2013;20(6):416–23.
4. Ann M. Gillenwater, MD, Nadarajah Vigneswaran, DMD, Hanadi Fatani, MD, Pierre Saintigny, MD, Adel K. El-Naggar, M. Proliferative verrucous leukoplakia: Recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimic. *Wiley Online Library*. DOI 10.1002/hed.23505
5. Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(5):1039–47.
6. Carrard VC, Brouns EREA, Waal I Van Der. Proliferative verrucous leukoplakia ; a critical appraisal of the diagnostic criteria. 2013;18(3):411–3.
7. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2015;0194599815586779 – .
8. Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J Surg Oncol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):122.
9. Ge L, Wu Y, Wu L, Zhang L, Xie B, Zeng X, et al. Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in

- mainland China. *World J Surg Oncol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;9(1):26.
10. Kharma MY, Tarakji B. Current evidence in diagnosis and treatment of proliferative verrucous leukoplakia. *Ann Saudi Med.* 2012;32(4):412–4.
 11. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 Sep;60(3):285-98.
 12. 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(2):154-
 13. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004;40(8):835-40.
 14. 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(5):193-7.
 15. Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90(6):723-30.
 16. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis* 2010;16(4):328-32.
 17. Marx RE, Stern D, Huffman L. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* 2nd ed.vol 1. China: Quintessence Publishing Co, Inc; 2012:325-9.
 18. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of transnational research. *Clin Cancer Res.* 2000;6:1702-1710.
 19. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35(4):354-9.

20. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza- Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):e839-45.
21. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leuko- plakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol* 2009;80(2):274-81
22. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(4):318-22.
23. García-chías B, Cruz LC La, Cerero-lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia : Evaluation. 2014;19(4).
24. Proliferative verrucous leukoplakia: report of two cases and a discussion of clinicopathology. *J Calif Dent Assoc.* 1999;27(4):300–5, 308–309.
25. Vecchio A Del, Palaia G, Tenore G, Russo N, Romeo U. The photodynamical treatment of oral verrucous proliferative leuko- plakia . Case report at 18 months follow up. 2013;13–4.
26. Romeo U, Russo N, Palaia G, Tenore G, Vecchio A Del. Case report Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. 2014;(2):77–80.
27. Poveda-rodá R, Bagán J V, Jiménez-soriano Y. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. 2010;15(1).
28. Chainani-Wu N1, Purnell DM, Silverman S Jr. A case report of conservative management of extensive proliferative verrucous leukoplakia using a carbon dioxide laser. *Photomed Laser Surg.* 2013 Apr;31(4):183-7
29. Qaisi M, Vorrasi J, Lubek J, Ord R. Multiple primary squamous cell carcinomas of the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;72(8):1511–6

9. ABREVIATURAS

LVP: leucoplasia verrucosa proliferativa.

COCE: carcinoma oral de células escamosas.

CV: carcinoma verrucoso.

OMS: organización mundial de la salud.

VPH: virus del papiloma humano.

VEB: virus de Epstein Bar.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

P-scca: carcinoma de células escamosas asociado a LVP.

C-scca: carcinoma de células escamosas sin relación con LVP.

TFD: terapia fotodinámica.

5-ALA: ácido 5-aminolaevulinico.