



EVOLUÇÃO CLÍNICA DA LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Palavras-Chave: **Leucoplasia-Verrucosa-Proliferativa, Multifocal, Verrucosa, Leucoplasia**

Autores:

Lavínia Nunes Taberti, Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP-UNICAMP

Prof^o Dr. Jacks Jorge Junior (orientador), Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP -UNICAMP

Coautores:

João Paulo Gonçalves de Paiva, Faculdade de Odontologia de Piracicaba FOP-UNICAMP

1. INTRODUÇÃO

As desordens potencialmente malignas da cavidade oral (DPM) representam anormalidades da mucosa oral associadas a um maior risco de desenvolver câncer, ou seja, são um grupo significativo de distúrbios da mucosa que podem preceder o diagnóstico de carcinoma de células escamosas oral (CEC). As DPM têm uma ampla gama de características clínicas, incluindo variações de cor (branco, vermelho e branco e vermelho mistos), alterações topográficas (placa/platô, lisa, corrugada, verrucosa, granular, atrófica) e podem ser de tamanho variável.

As leucoplasias, um tipo de lesão potencialmente maligna, foram descritas pela primeira vez na literatura em 1877 por Hallopeau, termo que foi aplicado a qualquer lesão branca que ocorresse na cavidade oral. Atualmente, as leucoplasias orais (LO) são definidas como placas brancas, irreversíveis, não raspáveis, que possuem um risco variável de transformação maligna e que não podem ser associadas a nenhum agente causador químico, físico ou infeccioso, exceto tabaco, álcool ou betel. A LO pode ser subclassificada clinicamente em tipos homogêneos e não homogêneos usando características distintas com base na cor e textura da superfície. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), foi descrita inicialmente na literatura em 1985 por Hansen et al, representa uma forma distinta, refratária muito agressiva e rara de LO. Inicialmente, se desenvolvem como uma placa branca e que se tornam lesões multifocais de crescimento lento, caracterizada por altas taxas de transformação maligna, alta morbidade e resistência a todos os procedimentos terapêuticos, incluindo cirurgia. A porcentagem de transformação maligna é alta, atingindo em média 50% dos pacientes com essa condição. Além disso, essa patologia também apresenta uma alta taxa de recorrência, geralmente superior a 70%, sendo mais um fator representativo de seu comportamento biológico agressivo.

Divergindo de outras DPM, na LVP, as idosas (> 60 anos) com histórico negativo de etilismo e tabagismo são as mais acometidas. Ademais, até o momento, a etiologia, os fatores genômicos e biológicos associados à evolução e progressão desta entidade permanecem incertos. Além disso, também não houve nenhuma evidência de uma associação entre o papilomavírus humano e o vírus Epstein-Barr e LVP.

Zakrzewska et al. (1996) observaram que as características clínicas iniciais da LPV incluíam pequenos sinais esbranquiçados e bem definidos de lesões leucoplásicas não homogêneas com padrão pontilhado. Por sua vez, de acordo com Ghazali et al. (2003), a LVP apresenta-se inicialmente como lesão unifocal, homogênea, de crescimento lento, persistente, assintomática, com ou sem espessamento da superfície. Nesta fase, é extremamente difícil distingui-la clinicamente da LO. Com a progressão da doença, as lesões aumentam e envolvem superfícies difusas ao longo de vários locais da mucosa oral, tornando-se cada vez mais exófitas e verrucosas.

Devido às características compartilhadas com a leucoplasia convencional, o reconhecimento precoce da LPV é geralmente tardio e atualmente é baseado na observação do curso clínico progressivo da doença. Para o diagnóstico da LVP, alguns critérios devem ser considerados, tais como lesões acometendo mais de dois sítios orais diferentes (usualmente gengiva, rebordo alveolar e palato) e presença de área verrucosa. Desses sítios, a gengiva é a área mais comumente afetada, seguido pela mucosa bucal e a língua, sendo as lesões gengivais e palatinas os locais mais comumente afetados pela transformação maligna. Histopatologicamente, a LPV é caracterizada por acantose e

hiperqueratose do epitélio com infiltrado linfocitário de interface dentro da lâmina própria superficial. Com a progressão, a lesão apresenta aumento da rugosidade da superfície e aspecto verrucoso, eventualmente associado à displasia epitelial. Como os estágios de evolução de diferentes sítios em lesões multifocais não são necessariamente os mesmos, há necessidade de biópsias múltiplas e repetidas ao longo do tempo a fim de monitorar displasias e possível progressão para CEC.

Atualmente, não existe tratamento curativo para LVP, e modalidades como cirurgia, ablação a laser, terapia fotodinâmica, retinóide, radioterapia e quimioterapia não se mostram eficazes na redução de recidivas e transformação maligna. Entretanto, a doença em seu estágio pré-invasivo é mais bem gerenciada com modalidades menos agressivas, tais como CO₂, ablação a laser ou terapia fotodinâmica. Os tratamentos cirúrgicos conservadores são geralmente mal-sucedidos, de acordo com os estudos, provavelmente devido à localização geográfica inerente da LVP, sua natureza disseminada e progressiva.

2. METODOLOGIA

2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos de coorte, estudos transversais, estudos caso-controle, ensaios clínicos e randomizados, estudos de série de casos e relatos de casos. Os bancos de dados pesquisados são: Scopus, MEDLINE/PubMed, Web of Science, Embase (Elsevier), LILACS, Cochrane Library, Grey literature (Google Scholar, Proquest Dissertation and OpenGrey) e pesquisa manual para identificar quaisquer artigos elegíveis que possam ter sido recuperados pela estratégia de busca. A busca foi realizada sem restrições de período e idioma, com a seguinte estratégia/chave de busca: ("Proliferative verrucous leukoplakia" OR "multifocal" OR "verrucous") AND "leukoplakia".

2.2 Registro e Protocolo

Essa revisão sistemática segue as diretrizes do protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), e está devidamente registrada, sob o protocolo de número CRD42022331850.

2.3 Processo de Seleção

Nesta revisão sistemática, usamos o software EndNote X7.4 (Clarivate Analytics, Toronto, Canadá) para gerenciamento de referências. O processo foi realizado inicialmente removendo referências duplicadas usando o gerenciador de referências, seguido da identificação manual de artigos duplicados. Dois autores independentes examinaram os títulos e resumos, selecionando os estudos que atendem aos critérios de elegibilidade e excluindo aqueles que não os atendem. Depois disso, os dois autores leram de forma independente o texto completo de cada artigo selecionado e aplicaram os critérios de elegibilidade para decidir qual foi incluído e qual foi excluído da análise. Qualquer discordância entre os dois autores foi resolvida por um terceiro, em qualquer etapa do processo de seleção.

2.4 Processo de coleta de dados e itens de dados

Dois autores independentes extraíram os dados dos estudos e os organizaram em uma planilha Excel® (versão 2023). Os seguintes dados principais foram coletados: nome dos autores, ano de publicação, país de cada estudo, desenho do estudo, número de casos de LVP analisados, sexo dos pacientes, idade dos pacientes, localização anatômica da lesão, apresentação clínica da lesão, recorrência (sim/não. Se sim, quanto tempo após o tratamento). Desentendimentos entre os dois autores foram resolvidos primeiro por discussão e depois consultando um terceiro autor para arbitragem.

3. RESULTADOS

3.1 Seleção do estudo

A busca eletrônica de todas as bases de dados científicas compreendeu um total de 1860 artigos. Por meio do PubMed, foram identificados 388 estudos, Scopus 529, Embase 534 e Web of Science 409. Foram removidos um total de 821 duplicatas software de gerenciamento de referências (EndNote). Devido a margem de erro do software, uma segunda remoção de duplicatas, nesse momento, manualmente, foi realizada, o que resultou em adicionais 258 estudos excluídos. Desse modo, 781 registros foram selecionados para leitura de títulos e resumos, e então 25 estudos foram removidos porque claramente não atenderam aos critérios de elegibilidade. Quinhentos e vinte e cinco estudos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, e destes 474 foram excluídos, devido aos seguintes motivos: (1) texto completo indisponível (n = 47); (2) restrição de idioma (n = 10); (3) resumo de conferência (n = 44); (4) informações incompletas (n = 195); (5) outra lesão (n = 51); e (6) artigo de revisão (n = 126); e (7) capítulo de livro (n=1). Finalmente, 52 estudos

atendem a todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática. O fluxograma descreve o processo de seleção deste estudo (Figura 1).

Esta revisão sistemática incluiu 52 artigos, dos quais foram classificados 43 como relatos de caso, 7 foram classificados como estudos de coorte e 2 foram classificados como série de casos, totalizando 241 casos publicados. Os estudos foram publicados entre 1985 e 2022 e tiveram origem em 14 países diferentes, conforme figura 2, seguindo a ordem decrescente de: Estados Unidos da América (n = 16/ 30,76%), Brasil e Índia representaram 8 estudos da (n=8/ 15,38%), China (n=6/ 11,53%), Itália (n=3/ 5,76%), Espanha e Sri Lanka representaram 2 estudos cada (n=2/ 3,84%). África do Sul, Argentina, Egito, Grécia, Japão, Polônia e Reino Unido cada um representou 1 estudo (n=1/ 1,92%);

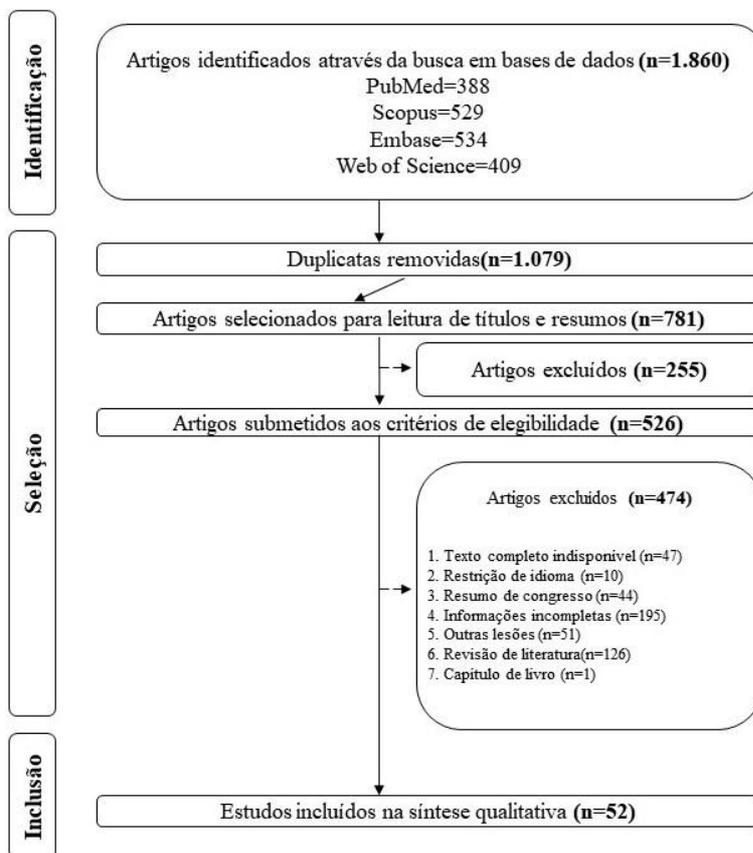


Figura 1

3.2 Características Demográficas

Esta revisão sistemática resumiu um total de 241 casos de LVP. A idade e o sexo dos indivíduos foram descritos em 241 casos e variaram amplamente de 25 a 93 anos (média de idade: 63,44 anos) (média de idade masculino/feminino: 59,56/ 65,94 anos). Pacientes do sexo feminino (n = 144 / 59,75%) foram consideravelmente mais acometidos do que pacientes do sexo masculino (n = 97/ 40,24%) (relação mulher-homem: 1,48:1). Os casos de LVP distribuíram-se por décadas, segundo a seguinte ordem decrescente de prevalência: 61-70 anos (n = 69/ 28,63%), 71-80 anos (n = 56/ 23,23%), 51-60 anos (n = 48/ 19,91%), 81-90 anos (n = 24/ 9,95%), 31-40/ (n = 20/ 8,29%), 41-50 anos (n = 19/ 7,88%), 21-30 anos (n = 3/ 1,24%), 91-100 anos (n = 2/ 0,82%). Nas faixas etárias de 11-20 e 0-10 não houve nenhum caso.

3.3 Localização anatômica, apresentação clínica, recorrência e transformação maligna

A localização anatômica dos casos de LVP estava disponível em 235 pacientes e compreendia 11 sítios anatômicos diferentes. Os casos de LVP localizaram-se principalmente em gengiva (n=93/ 39,57%), mucosa jugal (n = 89 / 37,87%) e na língua (n = 69/ 29,36%). Os outros sítios relatados foram, de maneira decrescente: palato duro (n= 58/ 24,68%), mucosa alveolar (n=39/ 16,59%), assoalho bucal (n=36/ 15,31%), rebordo alveolar (n=25/ 10,63%), palato mole (n=19/ 8,08%), lábio (n=15/ 6,38%), comissura labial (n=9/ 3,82%) e área retromolar (n=6/ 2,55%). Vale ressaltar que, no caso das LVP, as lesões apresentam-se de maneira múltipla, portanto, uma mesma lesão pode acometer múltiplos sítios e um mesmo paciente apresentará mais de uma lesão.

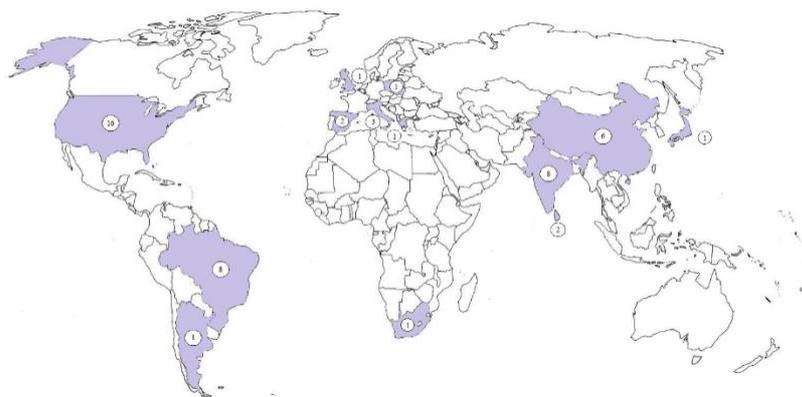


Figura 2 Mapa de distribuição geográfica com os países inseridos no artigo

A apresentação clínica da lesão foi descrita em 52 casos, sendo a maioria constituídos por placas brancas verrucosas (n =23/ 44,23%) e apenas placas brancas (n=18/ 34,61%). As demais apresentações clínicas da lesão foram descritas, em ordem decrescente, como: erosiva (n=5/ 9,61%), nodular e papilar tiveram descritas 3 lesões cada (n=3/ 5,76%), granular e leucoeritoplásicas tiveram 2 lesões descritas cada (n=2/ 3,84%). Lesões ceratóticas, sésil, ovoide e apenas mancha tiveram 1 lesão descrita cada (n=1/ 1,92%). Apenas a medida foi descrita em 10 lesões (n=10/ 19,23%).

Em 164 casos, foram fornecidas informações sobre a recidiva e/ou transformação maligna da LVP. Na maioria dos casos não houve transformação maligna (n=104/ 63,41%). Ademais, houve transformação maligna em 52 casos (n=52/ 31,70%) e recidiva da LVP em apenas 7 casos (n=7/ 4,26%). Entretanto, nos casos de recidiva, não é possível afirmar que toda a lesão foi removida durante o tratamento, sendo possível que, o que foi determinado como recorrência pelo autor, seja apenas a lesão inicial.

REFERÊNCIAS

1. Alabdulaaly L, Almazyad A, Woo SB. Gingival Leukoplakia: Hyperkeratosis with Epithelial Atrophy Is A Frequent Histopathologic Finding. *Head Neck Pathol*. 2021 Dec;15(4):1235-1245. doi: 10.1007/s12105-021-01333-5. Epub 2021 May 31. PMID: 34057694; PMCID: PMC8633201.
2. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavaldá C, Poveda R, Scully C, Alberola TM, Torres-Puente M, Pérez-Alonso M. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Jan;65(1):46-9. doi: 10.1016/j.joms.2005.12.066. PMID: 17174763.
3. Leuke Bandara D, Jayasooriya PR, Jayasinghe RD. Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Gingiva: An Early Lesion Refractory to Surgical Excision. *Case Rep Dent*. 2019 Oct 22;2019:5785060. doi: 10.1155/2019/5785060. PMID: 31772784; PMCID: PMC6854949.
4. Bombeccari GP, Garagiola U, Candotto V, Pallotti F, Carinci F, Gianni AB, Spadari F. Diode laser surgery in the treatment of oral proliferative verrucous leukoplakia associated with HPV-16 infection. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul 30;40(1):16. doi: 10.1186/s40902-018-0156-2. PMID: 30105220; PMCID: PMC6064714.
5. Chainani-Wu N, 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. doi: 10.1089/pho.2012.3414. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23473346.
6. Dal Vecchio A, Nakagima E, Azevedo LH, Alves FA, Migliari DA. Rapid progression of an idiopathic leukoplakia to a proliferative verrucous leukoplakia lesion and then squamous cell carcinoma. *Quintessence Int*. 2012 Jul-Aug;43(7):583-5. PMID: 22670253.
7. Del Vecchio A, Palaia G, Tenore G, Russo N, Romeo U. The photodynamical treatment of oral verrucous proliferative leukoplakia. Case report at 18 months follow up. *Ann Stomatol (Roma)*. 2013 Oct 24;4(Suppl 2):13-4. PMID: 24353771; PMCID: PMC3860197.
8. Mark Drangsholt, Edmond L. Truelove, Thomas H. Morton, Joel B. Epstein, A man with a 30-year history of oral lesions, *Journal of Evidence Based Dental Practice*, Volume 1, Issue 2, 2001, Pages 123-135, ISSN 1532-3382,
9. Fawzy MM, Nofal A, El-Hawary EE. Proliferative verrucous leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 May-Jun;87(3):455. doi: 10.25259/IJDVL_992_20. PMID: 33943065.
10. Feller L, Wood NH, Raubenheimer EJ. Proliferative verrucous leukoplakia and field cancerization: report of a case. *J Int Acad Periodontol*. 2006 Apr;8(2):67-70. PMID: 16623182.
11. 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 Dec;90(6):723-30. doi: 10.1067/moe.2000.108950. PMID: 11113818.
12. FIGUEROA, Luciana et al . Protocolo de follow-up en leucoplasia proliferativa multifocal para evitar progresión maligna. Presentación de un caso clínico. *Odontostomatología*, Montevideo , v. 22, n. 36, p. 94-102, 2020
13. García-Delaney, C., Vidal-Bel, A., Sánchez-Garcés, M.Á. and Gay-Escoda, C. (2016), Proliferative verrucous leukoplakia: a case report with characteristics of long-term progression. *Oral Surg*, 9: 243-247.
14. Garg R, Margabandhu M, Paul A, Babu K. Gingival fibroma versus verrucous leukoplakia - A clinical dilemma!!! *J Indian Soc Periodontol*. 2016 Nov-Dec;20(6):635-637. doi: 10.4103/jisp.jisp_200_16. PMID: 29238146; PMCID: PMC5713089.
15. Ge, L., Wu, Y., Wu, Ly. et al. Case report of rapidly progressive proliferative verrucous leukoplakia and a proposal for aetiology in mainland China. *World J Surg Onc* 9, 26 (2011).
16. Giri D, Agarwal N, Sinha A, Srivastava S, Mishra A. Diode laser: In treatment of recurrent verrucous leukoplakia. *Contemp Clin Dent*. 2016 Apr-Jun;7(2):250-4. doi: 10.4103/0976-237X.183043. PMID: 27307679; PMCID: PMC4906875.
17. Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2010 Jul;39(6):447-52. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00889.x. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20412398.
18. Gouvêa AF, Moreira AE, Reis RR, de Almeida OP, Lopes MA. Proliferative verrucous leukoplakia, squamous cell carcinoma and axillary metastasis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1;15(5):e704-8. PMID: 20173705.
19. Greer RO, McDowell JD, Hoernig G. Proliferative verrucous leukoplakia: report of two cases and a discussion of clinicopathology. *J Calif Dent Assoc*. 1999 Apr;27(4):300-5, 308-9. PMID: 10528563.
20. Gupta RK, Rani N, Joshi B. Proliferative verrucous leukoplakia misdiagnosed as oral leukoplakia. *J Indian Soc Periodontol*. 2017 Nov-Dec;21(6):499-502. doi: 10.4103/jisp.jisp_189_17. PMID: 29551871; PMCID: PMC5846249.
21. Haley JC, Hood AF, Mirowski GW. Proliferative verrucous leukoplakia with cutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):481-3. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70127-1. PMID: 10459129.
22. 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. doi: 10.1016/0030-4220(85)90313-5. PMID: 3862042.
23. Pseudoadenoid dysplasia in proliferative verrucous leukoplakia Ide, Fumiolto, YumiSaito, Ichiro et al *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, Volume 121, Issue 2, 198 - 200
24. Issrani R, Prabhu N, Keluskar V. Oral proliferative verrucous leukoplakia: A case report with an update. *Contemp Clin Dent*. 2013 Apr;4(2):258-62. doi: 10.4103/0976-237X.114887. PMID: 24015023; PMCID: PMC3757896.

25. Kamil Jurczyszyn, Piotr Ziółkowski, Beata Osiecka, Hanna Gerber, and Magdalena Dziezic "Photodynamic detection in visualisation of cutaneous and oral mucosa premalignant and malignant lesions: two clinical cases", Proc. SPIE 7138, Photonics, Devices, and Systems IV, 71380K (18 November 2008);
26. Kahn MA, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Oct;78(4):469-75. doi: 10.1016/0030-4220(94)90040-x. PMID: 7800379.
27. Koutlas IG, Argyris PP. Oral verruciform hyperkeratotic lesions indicating the presence of plantar or palmoplantar keratodermas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022 Oct;134(4):e267-e276. doi: 10.1016/j.oooo.2022.04.044. Epub 2022 Apr 21. PMID: 35989232.
28. Prasad, Ramnarayan Belur Krishna; Maligi, Prathima Mallappa1; Thimappa, Smitha2; Ram, Shashi Kiran Mohan3. Clinicopathologic diagnostic criteria of an enigmatic entity: Proliferative verrucous leukoplakia. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 27(3):p 432-436, Jul-Sep 2015. | DOI: 10.4103/0972-1363.170493
29. Leuke Bandara D, Jayasooriya PR, Jayasinghe RD. Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Gingiva: An Early Lesion Refractory to Surgical Excision. *Case Rep Dent.* 2019 Oct 22;2019:5785060. doi: 10.1155/2019/5785060. PMID: 31772784; PMCID: PMC6854949.
30. Issrani R, Prabhu N, Keluskar V. Oral proliferative verrucous leukoplakia: A case report with an update. *Contemp Clin Dent.* 2013 Apr;4(2):258-62. doi: 10.4103/0976-237X.114887. PMID: 24015023; PMCID: PMC3757896.
31. Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases.* 2015 Oct 16;3(10):861-3. doi: 10.12998/wjcc.v3.i10.861. PMID: 26488020; PMCID: PMC4607802.
32. López-Jornet P, Alonso FC. Proliferative verrucous leukoplakia and malignant transformation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Sep;22(9):1138-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02549.x. Epub 2007 Dec 25. PMID: 18194235.
33. Madki, Pooja; Khan, Ruheena1; Avinash Tejasvi, M. L.2.; Javudi, Shilpa3. Oral proliferative verrucous leukoplakia: An enigmatic lesion with emphasis on its differential diagnosis. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 32(3):p 312-314, Jul-Sep 2020. | DOI: 10.4103/jiaomr.jiaomr_44_20
34. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Naranjo-Diaz MJ, Aneiros-Fernandez J, Ruiz-Villaverde R, Tercedor-Sanchez J. Successful treatment of proliferative verrucous leukoplakia with 5% topical imiquimod. *Dermatol Ther.* 2017 Mar;30(2). doi: 10.1111/dth.12413. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27647537.
35. Mehrotra D, Goel M, Kumar S, Pandey R, Ram H. Oral verrucous lesions: Controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2012 Sep-Dec;2(3):163-9. doi: 10.1016/j.jobcr.2012.10.006. Epub 2012 Oct 18. PMID: 25737860; PMCID: PMC3941283.
36. Mohiuddin JJ, Shanti RM, Alawi F, Chang BM, Marcel J, Taunk NK, Lukens JN. High-Dose-Rate Brachytherapy for Primary Treatment of Refractory Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Hard Palate. *Cureus.* 2021 Jun 16;13(6):e15696. doi: 10.7759/cureus.15696. PMID: 34277283; PMCID: PMC8285093.
37. Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med.* 2007 May;36(5):315-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00499.x. PMID: 17448142.
38. Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA. Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral carcinoma: a ten years follow-up. *Med Oral.* 2004 May-Jul;9(3):229-33. English, Spanish. PMID: 15122125.
39. Owosho A, Bilodeau EA, Summersgill KF. Seven Cases of Proliferative Verrucous Leukoplakia: The Need for a High Clinical Suspicion Among Dental Practitioners. *J Mich Dent Assoc.* 2015 Jun;97(6):48-51, 95. PMID: 26285537.
40. Rodrigues-Fernandes CI, Arboleda LPA, Vargas PA, Lopes MA, Santos-Silva AR. Oral verrucous carcinoma manifesting as proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol.* 2021 May;116:105144. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105144. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33451921.
41. Romeo U, Russo N, Palaia G, Tenore G, Del Vecchio A. Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. *Ann Stomatol (Roma).* 2014 Jun 18;5(2):77-80. PMID: 25002922; PMCID: PMC4071362.
42. Shen J, Zhang Z, Jiang X, Guo W, Yang S. An unusual case report of an early proliferative verrucous leukoplakia. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Nov 1;10(11):11276-11280. PMID: 31966481; PMCID: PMC6965850.
43. Shopper TP, Brannon RB, Stalker WH. Proliferative verrucous leukoplakia: an aggressive form of oral leukoplakia. *J Dent Hyg.* 2004 Summer;78(3):7. Epub 2004 Jun 1. PMID: 16197744.
44. Singh AP, Chaitra TR, Kulkarni AU, et al Idiopathic proliferative verrucous leukoplakia: report of a clinical rarity. *Case Reports* 2012;2012:bcr2012006194.
45. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med.* 2018 Jul;47(6):557-565. doi: 10.1111/jop.12716. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29663518.
46. Torres-Pereira C, Funke V, Giovanini AF, Lemos CA Jr, Amenabar JM, Piazzetta CM. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL) in a post-bone marrow transplant patient. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Oct;14(10):1197-1199. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.07.012. PMID: 18804051.
47. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM. A Retrospective 20-Year Analysis of Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Progression to Malignancy and Association with High-risk Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol.* 2018 Dec;12(4):500-510. doi: 10.1007/s12105-018-0893-7. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29427033; PMCID: PMC6232220.
48. Vigilante CE, Quinn PD, Alawi F. Proliferative verrucous leukoplakia: report of a case with characteristic long-term progression. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 May;61(5):626-31. doi: 10.1053/joms.2003.50119. PMID: 12730844.
49. Wang F, Shi Y, Dong Y, Liu T, Dan H, Wang J, Zeng X. Photodynamic therapy combined with laser drilling successfully prevents the recurrence of refractory oral proliferative verrucous leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Dec;36:102564. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102564. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34610431.
50. Wang X, Han Y, Jin J, Cheng Z, Wang Q, Guo X, Li W, Liu H. Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Mar;25:296-299. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.011. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30633997.
51. Yan Y, Li Z, Tian X, Zeng X, Chen Q, Wang J. Laser-assisted photodynamic therapy in proliferative verrucous oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Sep;39:103002. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103002. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809828.
52. 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 Oct;82(4):396-401. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80303-9. PMID: 8899776.