

# Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa en carcinoma oral: diez años de seguimiento

Cláudia Maria Navarro <sup>(1)</sup>, Maria Regina Sposto <sup>(2)</sup>, Elaine Maria Sgavioli Massucato <sup>(3)</sup>, Mirian Aparecida Onofre <sup>(1)</sup>

(1) Assistant Professor, Oral Medicine Service

(2) Associate Professor, Oral Medicine Service

(3) Master's Degree, Oral Medicine Service. Department of Diagnosis and Surgery, Dental School of Araraquara, unesp, Araraquara, sp, Brazil

## Correspondencia:

Dr Cláudia Maria Navarro

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Departamento de Diagnóstico e Cirurgia

R. Humaitá, 1680 – 14801-903

Araraquara – SP Brazil

Phone: +55 16 2016366 / +55 16 2226805

FAX: +55 16 2224823 / +55 16 2224823

E-mail: cmnavarro@uol.com.br

Recibido: 02-03-2003 Aceptado: 11-4-2003

Navarro CM, Sposto MR, Sgavioli-Massucato EM, Onofre MA. Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa en carcinoma oral: diez años de seguimiento. Med Oral 2004;9:229-33.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

Los autores presentan un caso de leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) en varón de 78 años de edad. Fue inicialmente presentado como un caso de leucoplasia en lengua pero un estudio microscópico en 1991 reveló la presencia de displasia epitelial leve. Tras 5 años de seguimiento, la lesión sufrió cambios de tamaño y localización y tuvo comportamiento recidivante. En 1996, un área eritematosa granular e indurada que apareció en lengua resultó ser un carcinoma de células escamosas microinvasivo cuando se estudió microscópicamente. Tras una revisión del comportamiento clinicopatológico de esta entidad, los autores concluyeron que se trataba de una leucoplasia verrugosa proliferativa, cuyo diagnóstico es difícil y retrospectivo, como indicaban otros autores. Los autores enfatizan la importancia del examen periódico detallado clínico e histológico de este tipo de lesiones con el fin de detectar signos de malignidad precozmente.

**Palabras clave:** *Leucoplasia verrugosa proliferativa, papilomatosis, carcinoma de células escamosas, hiperplasia epitelial, displasia.*

## INTRODUCCION

En un estudio retrospectivo, Hansen et al. (1985) (1) publicaron que 26 de 30 lesiones inicialmente diagnosticadas como leucoplasia llegaron a ser carcinomas orales en pacientes que fueron supervisados de 1 a 20 años (media, 6.1 años). Tras este

estudio, estas lesiones fueron denominadas leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP). El término LVP es utilizado para lesiones que inicialmente presentan una apariencia blanca homogénea con cambios clínicos y microscópicos durante su evolución. En la primera exploración puede existir variación en el diagnóstico y en el manejo clínico de la LVP en función del estadio en que sea observada la misma. El seguimiento clínico del paciente es esencial porque la LVP es una lesión clinicopatológica con potencial de malignidad elevado cuyo diagnóstico es retrospectivo.

Según Silverman y Gorsky (1997) (2), el 70.3% de los pacientes estudiados desarrollaron un carcinoma de células escamosas en la localización de la LVP, más frecuentemente en encía y lengua, alrededor de los 7.7 años. De este modo, la LVP debe ser considerada agresiva. Se ha demostrado que la mayoría de lesiones ocurren bilateralmente en mujeres de edad avanzada, afectando principalmente al reborde alveolar inferior y mucosa bucal (1-4). En los 54 pacientes estudiados (2) las zonas comunes más afectadas eran la mucosa bucal en mujeres y la lengua en hombres. Hay evidencia significativa de la infección de LVP con VPH tipo 16 (5).

Publicamos el caso de un paciente con múltiples lesiones blancas en lengua compatibles con LVP que se transformaron en carcinoma oral de células escamosas tras 5 años de seguimiento clínico y microscópico.

## CASO CLÍNICO

En noviembre de 1991, un varón de 78 años y raza blanca fue admitido en el Servicio de Medicina Oral de la Escuela Dental de Araraquara, UNESP, Brasil, remitido por un dermatólogo que lo había diagnosticado de leucoplasia oral. La historia médica reveló que el paciente había sido fumador durante 40 años y había dejado de fumar hacía 17 años. Su hermano murió de un carcinoma de células escamosas en borde lateral de lengua. El paciente informó que las lesiones blancas habían aparecido hacía 3 años. La primera exploración oral (noviembre 1991) mostraba la presencia de manchas blancas asintomáticas con el aspecto de leucoplasia verrugosa en borde lateral lingual que se extendían al suelo de la boca. En el lado izquierdo de la lengua había un área nodular e indurada (Figura 1a). La tinción de azul de toluidina (6) fue positiva en esta área, la cual fue extirpada completamente. El estudio microscópico informó de displasia epitelial leve con aspecto papilomatoso [(estadio 2-Axéll (7)]. En el tejido conectivo subepitelial se encontraron numerosos eosinófilos. La muestra microscópica fue compatible con el diagnóstico clínico de leucoplasia verrugosa [Figura 1b – Hansen (1) grado microscópico 1-4]. La segunda exploración oral (noviembre 1992) reveló, en la misma zona, leucoplasia homogénea en la cara ventral izquierda de la lengua y que se extendía al suelo de boca. Aunque la tinción de azul de toluidina dio negativo, la decisión clínica fue la extirpación quirúrgica completa. El estudio microscópico informó de displasia epitelial leve [estadio 1-Axéll (7)] con hiperplasia, intensa hiperqueratosis y presencia de coilocitos en los estratos superficiales del epitelio. También se encontraron numerosos eosinófilos en el tejido conectivo. La muestra microscópica coincidió con el diagnóstico clínico de leucoplasia homogénea. La tercera exploración mostraba (octubre 1994) la presencia de una leucoplasia verrugosa con superficie áspera y una región circunscrita sobreelevada e indurada similar a la primera lesión (noviembre 1991). A pesar de los resultados negativos que daba la tinción de toluidina azul (6) la decisión clínica fue extirpar la lesión completamente. El estudio microscópico informaba de displasia epitelial moderada [estadio 3- Axéll (7)] asociada a hiperplasia de apariencia papilomatosa y eosinófilos en tejido conectivo [Hansen (1) grado microscópico 4-5]. En la cuarta exploración oral (mayor 1996) presentaba una leucoplasia oral con superficie verrugosa en el borde lateral de lengua en las tres áreas, es decir, anterior, media y posterior (Figura 2a). Las regiones anterior y media presentaban un área nodular e indurada de textura verrugosa, ambas dieron negativo con la tinción de toluidina. El estudio microscópico de las áreas linguales anterior y media revelaron displasia moderada [estadio 3- Axéll (7)] asociada a hiperplasia epitelial papilomatosa y escaso infiltrado de eosinófilos en tejido conectivo. La muestra fue compatible con el diagnóstico clínico de leucoplasia verrugosa. El área posterior era verrugosa, ligeramente sobreelevada e indurada, con textura granular y una discoloración eritematosa que probablemente correspondía a una erosión epitelial. Esta área fue considerada positiva en la tinción de toluidina azul. También se observó una fisura en el margen inferior de la lesión. El estudio microscópico de

la biopsia incisional reveló carcinoma de células escamosas microinvasivo moderadamente diferenciado con células neoplásicas junto al epitelio sin afectación muscular [Figura 2b- Hansen (1) grado microscópico 9-10]. Finalmente, toda la lesión del borde lateral izquierdo lingual fue extirpado quirúrgicamente. La evolución postoperatoria ha sido satisfactoria y el paciente está todavía bajo seguimiento a la edad de 88 años.

Un total de 4 biopsias y 4 extirpaciones quirúrgicas fueron realizadas durante el periodo de seguimiento (10 años). El paciente ha sido examinado periódicamente según sus complicaciones. Las lesiones presentaban cambios en la intensidad del aspecto papilomatoso, presencia de áreas eritematosas, tamaño y localización. Basados en la evolución clínica con un carácter recidivante, y en la revisión de los diagnósticos clínicos y microscópicos asociados a la transformación maligna de carcinoma de células escamosas tras 5 años de seguimiento, concluimos que esta patología es LVP diagnosticada retrospectivamente (1-3).

## DISCUSION

El seguimiento de las leucoplasias es importante debido a los aspectos evolucionales que la afectan. El objetivo de los autores es demostrar la importancia de la exploración clínica periódica y detallada con el fin de detectar áreas sugestivas de carcinoma oral en los estadios iniciales. En el presente caso observamos muestras de una fuerte recidiva tales como los cambios de tamaño, apariencia clínica y localización de la lesión, indicando una evolución clínicamente agresiva, que obliga a la revisión periódica.

El paciente del que se informa aquí, presentaba inicialmente una leucoplasia verrugosa con ligera displasia que sufrió una transformación maligna 5 años después en un área cuya apariencia inicial clínica y microscópica no era nada serio, de acuerdo con los informes (1-3).

La apariencia de ligera discoloración eritematosa y la textura granulosa que sugerían erosión demostraron ser indicadores de malignidad más efectivos que los aspectos de induración o nodular (8). Esta observación defiende el sentido común de que si una leucoplasia presenta un componente eritematoso, esta área de la lesión debería ser analizada debido al alto riesgo de transformación maligna. Esto es cierto, particularmente con las leucoplasias verrugosas localizadas en borde lateral o superficie ventral de la lengua.

De hecho, técnicas de diagnóstico avanzadas del potencial oncogénico de lesiones orales epiteliales potencialmente malignas tales como la hibridación in situ o PCR (PMEOL) son útiles para identificar la infección por VPH, pero estas técnicas todavía no están disponibles en el cuidado rutinario de pacientes con leucoplasias. Además, según Silverman y Gorsky (1997) (2), la evaluación clínica y microscópica detallada combinada con la intervención quirúrgica, diagnóstico, y junto con un seguimiento ofrece la mejor manera de enfocar el manejo y control de la leucoplasia.

Con esta publicación ilustramos la relevancia de la exploración periódica y detallada principalmente en casos de sospecha de LVP. De hecho, el diagnóstico de LVP está basado en el comportamiento de la lesión durante un largo periodo de tiempo en

función de su evolución. LVP tiene en la mayoría de los casos un 100% de riesgo de malignización, principalmente en los de un largo periodo de seguimiento (1,2,4). Por otro lado, se acepta que aproximadamente el 5% de todas las leucoplasias no LVP desarrollarán un cáncer en un periodo de 5 años (10).

Esta publicación presenta a la LVP como una entidad clinicopatológica agresiva cuyo diagnóstico fue basado en el análisis retrospectivo de 10 años. Finalmente, es necesario recordar que el diagnóstico de LVP requiere una reevaluación comprensiva del caso. Este debe estar basado en la evolución clinicopatológica y requiere una reformulación de nuestros propios conceptos clínicos e ideas, siempre considerando que la lesión es progresiva.

---

## ENGLISH

---

# Transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral carcinoma: a ten years follow-up

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;9:229-33 .

## SUMMARY

The authors present a case of proliferative verrucous leukoplakia (PVL) in a 78-year-old man. It was initially presented as leukoplakia on the tongue but a microscopic investigation in 1991 revealed it to be a mild epithelial dysplasia. After 5 years of follow-up, the lesion presented changes in size and location, and a recidivant behavior. In 1996, a red granular and indurated area that appeared on the tongue was found to be a microinvasive squamous cell carcinoma when microscopically investigated. After a review of the clinicopathologic behavior of this entity, the authors concluded that it was a typical PVL, whose diagnosis is difficult and retrospective, as indicated by others. The authors emphasize the importance of periodic detailed clinical and histological examination of this type of lesions in order to detect early signs of malignancy.

**Key Words:** *Proliferative verrucous leukoplakia, papillomatosis, squamous cell carcinoma, epithelial hyperplasia, dysplasia.*

## INTRODUCTION

In a retrospective study, Hansen et al. (1985) (1) reported that 26 of the 30 lesions initially diagnosed as leukoplakia became oral carcinomas in patients followed for 1 to 20 years (average,

6.1 years). After this study, these lesions were named proliferative verrucous leukoplakia (PVL). The term PVL is used for lesions initially presenting homogeneous white appearance with changes in clinical and microscopic aspects during their natural history. Variation in diagnosis and clinical management can occur according to the stage in which PVL is observed in the first examination. Therefore, clinical follow-up of the patient is essential because PVL is a clinicopathologic disease with high potential for malignancy whose diagnosis is retrospective. According to Silverman and Gorsky (1997) (2), 70.3% of the patients studied developed a squamous cell carcinoma at a PVL site, most frequently at the gingiva and tongue, over a mean time of 7.7 years. Thus, the PVL must be considered aggressive. It has been shown that almost all lesions occur bilaterally in elderly women, mainly affecting the lower alveolar ridge and buccal mucosa (1-4). In the 54 patients studied (2) the most common sites involved were buccal mucosa in women and tongue in men. There is significant evidence of PVL infection with type 16 HPV (5).

We report here a patient with multiple white lesions on the tongue compatible with PVL which was transformed into oral carcinoma after 5 years of clinical and microscopic follow-up.

## CASE REPORT

In November 1991, a 78-year-old white man was admitted to the Oral Medicine Service of the Dental School of Araraquara, UNESP, Brazil, referred by a dermatologist who had made a diagnosis of oral leukoplakia. The medical history revealed that the patient had been a smoker for 40 years and had stopped smoking 17 years before. His brother died of oral squamous cell carcinoma on the lateral border of the tongue. The patient reported that the white lesions had appeared 3 years before. The first oral examination (November 1991) showed asymptomatic white patches with the aspect of verrucous leukoplakia on the borders of the tongue spreading to the floor of the mouth. On the left side of the tongue there was a nodular and indurated area (Figure 1a). The Toluidine blue staining used as routine staining (6) was positive in this area, which was completely removed. Microscopic investigation showed mild epithelial dysplasia with papillomatous aspect [stage 2 – Axéll (7)] Numerous eosinophils were found in the subepithelial connective tissue. The microscopic pattern was compatible with the clinical diagnosis of verrucous leukoplakia [Figure 1b – Hansen (1) microscopic grade 1 – 4]. The second oral examination (November 1992) revealed at the same site, homogeneous leukoplakia on the left ventral surface of the tongue and extending to the floor of the mouth. Although Toluidine blue staining had negative results, the clinical decision was a complete surgical excision. Microscopic investigation showed mild dysplastic epithelium [stage 1 – Axéll (7)] with hyperplasia, intense hyperparakeratosis and the presence of several coilocytes on the superficial layers of the oral epithelium. Numerous eosinophils were also found in connective tissue. The microscopic pattern was in agreement with the clinical diagnosis of homogeneous leukoplakia. The third oral examination (October 1994) showed a verrucous leukoplakia with superfi-

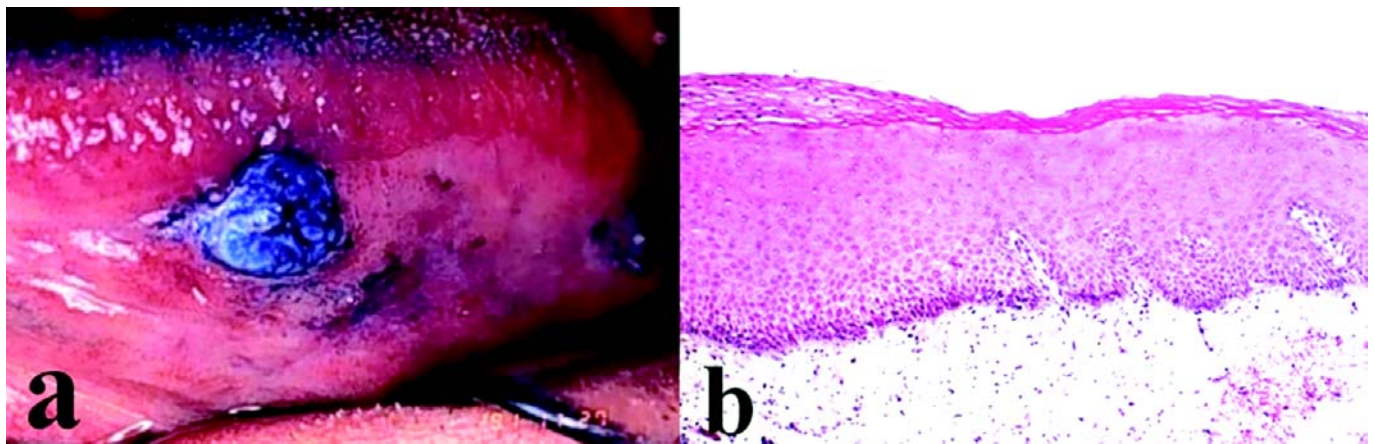


Fig. 1 a). Nodular white plaque with a verrucous surface on the left border of the tongue (toluidine blue stain positive). b) Epithelium showing mild hyperkeratosis (H/E – 25X).

1a). Placa blanca nodular con superficie verrugosa sobre el borde izquierdo lingual (tinción positiva con azul de toluidina). b) Epitelio mostrando ligera hiperqueratosis (H/E - 25X)

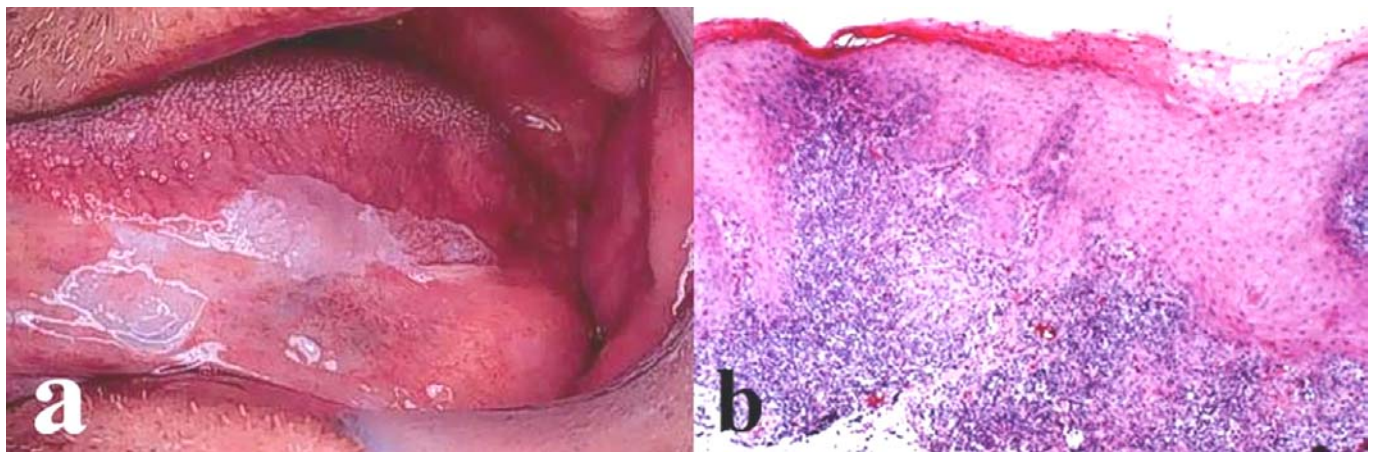


Fig. 2 a). Verrucous white plaque on the left side of the tongue, posterior region presenting erosive surface. b) Epithelium showing hyperkeratosis, severe dysplasia, and an island of epithelial cell in connective tissue. Microinvasive squamous cell carcinoma (H/E – 25X).

2 a). Placa blanca verrugosa en el lado izquierdo lingual, en la zona posterior presenta una superficie erosiva. b) El epitelio muestra hiperqueratosis, severa displasia así como nidos de células epiteliales en el tejido conectivo. Carcinoma de células escamosas microinvasor (H/E - 25X).

cial roughness and an indurated and raised circumscribed region similar to the first lesion (November 1991). In spite of negative results showed by Toluidine blue staining (6) the clinical decision was to remove the lesion completely. The microscopic investigation showed moderate epithelial dysplasia [stage 3 – Axéll (7)] associated with hyperplasia of papillomatous appearance and eosinophils in connective tissue [Hansen (1) microscopic grade 4 – 5]. The fourth oral examination (May 1996) presented an oral leukoplakia with a verrucous surface on the left border of the tongue in three areas, i.e., anterior, middle and posterior (Figure 2a). The anterior and middle regions presented a nodular and indurated area of verrucous texture, both proved negative by Toluidine blue staining. The microscopic investigation of the anterior and middle area of

the tongue revealed moderate dysplasia [stage 3 – Axéll (7)] associated with papillomatous hyperplastic epithelium, and sparse eosinophils in connective tissue. This pattern was compatible with the clinical diagnosis of verrucous leukoplakia. The posterior area was verrucous, slightly raised and indurated, with a granular texture and a red discoloration probably corresponding to an area of epithelial erosion. This area was considered positive by Toluidine blue stain. A fissure was also observed in the lower edge of the lesion. The microscopic examination of the incisional biopsy revealed moderately differentiated microinvasive squamous cell carcinoma with the neoplastic cells close to the epithelium without muscular involvement [Figure 2b – Hansen (1) microscopic grade 9 – 10]. Finally, all the lesion on the left lateral border of the tongue

was surgically excised. The postoperative evolution has been satisfactory and the patient is still under periodic follow-up at his 88 years of age.

A total of 4 biopsies and 4 surgical excisions were performed during the follow-up period (10 years). The patient has been examined periodically according to his complaints. The lesions presented changes in the intensity of the papillomatous aspect, presence of red areas, size and location. Based on this clinical evolution with a recidivant aspect, and on the review of the clinical and microscopic diagnosis associated with malignant transformation to a squamous cell carcinoma after 5 years of follow-up, we conclude that this disease is a PVL retrospectively diagnosed (1-3).

## DISCUSSION

The follow-up of the leukoplakias is important due to the evolutionary aspects involved in this lesion. The objective of the authors is to demonstrate the importance of a periodic and detailed clinical examination in attempt to detect areas suggesting oral carcinomas in the early stages. In the present case we observed a strong recidivant pattern as well as changes in size, clinical appearance and location of the lesion indicating a clinically aggressive evolution making periodic recall mandatory.

The patient reported here initially presented an oral verrucous leukoplakia with mild dysplasia which presented malignant transformation after 5 years in an area whose initial clinical and microscopic appearance were not serious, in agreement with reports (1-3).

The appearance of mild erythematous discoloration and the granular texture suggesting epithelial erosion proved to be more effective indicators of malignancy than indurated or nodular aspects (8). This observation supports the common sense approach that, if a leukoplakia presents a red component, this area of the lesion should be investigated due to the high risk for malignant transformation (9). This is particularly true for verrucous leukoplakias located on the lateral border or ventral surface of the tongue.

In fact, techniques for advanced diagnosis of the oncogenic potential of potentially malignant epithelial oral lesions (PMEOL) such as in situ hybridization or PCR are available to identify HPV infection, but these techniques are not always available in the routine care of patients with leukoplakias or others PMEOL. Besides, according to Silverman and Gorsky (1997) (2), careful clinical and microscopic assessment combined with surgical intervention, clinical judgement, and close follow-up offers the best approach to management and control of leukoplakia.

With this report we illustrate the relevance of periodic and detailed examination mainly in cases of suspected PVL. In fact, the diagnosis of PVL is based on the biological behavior of the lesion during a long period of time according to the evolution. PVL has almost 100% rate of malignant transformation, mainly over an extended follow-up period (1,2,4). On the other hand, it is accepted that approximately 5% of all non-PVL leukoplakias will become cancer over an average period of 5 years (10).

This report presents the PVL as an aggressive clinicopathologic entity whose diagnosis was based on a 10 years retrospective analysis. Finally, it is necessary to remind that the diagnosis of PVL requires a comprehensive re-evaluation of the case. This must be based on the clinicopathologic evolution and it requires a reformulation of our own clinical concepts and ideas, always considering that this lesion is progressive.

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. 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: 285-8.
2. Silverman S Jr., Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997;84:154-7.
3. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82: 396-401.
4. Batsakis JG, Suarez P, El-Nagar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncology* 1999;35:354-9.
5. 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;24:194-7.
6. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91: 535-40.
7. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I and an International Collaborative Group on Oral White Lesions: oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J Pathol Med* 1996;25:49-54.
8. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM, Motta MESFM, Turatti E, Almeida RT. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. *Oral Diseases* 1997;3:148-52.
9. Johnson NW, Warnakulasuriya S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, specially oral, cancer and precancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:5-17.
10. Schepman KP, van der Meij EH, Smeete LF, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncology* 1998;34:270-5.