

Protocolo de follow-up en leucoplasia proliferativa multifocal para evitar progresión maligna. Presentación de un caso clínico

Follow up protocol in proliferative multifocal leukoplakia to avoid malignant transformation. A case report

Protocolo de acompanhamento em leucoplasia proliferativa multifocal para evitar progressão malignos. Apresentação de um caso clínico

Luciana Figueroa¹ ORCID: 0000-0003-4263-5330

Marco Tortone¹ ORCID: 0000-00001-8428-3666

Gerardo Gilligan² ORCID: 0000-0002-5201-1444

Rene Pánico² ORCID: 0000-0002-5833-5546

DOI: 10.22592/ode2020n36a11

Resumen

La leucoplasia proliferativa multifocal (LPM) es considerada uno de los desórdenes potencialmente malignos (DPM) con mayor tasa de transformación carcinomatosa. La terapéutica es sumamente dificultosa ya que en la mayoría de los casos las lesiones son refractarias. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de LPM y su evolución, destacando la importancia del seguimiento clínico mediante protocolos de follow up. Se presentó a la consulta una paciente de 75 años con múltiples lesiones queratóticas y verrugosas en toda la mucosa bucal y con un patrón de crecimiento proliferativo. Las biopsias y el contexto clínico permitieron encuadrarlo dentro del diagnóstico de LPM. La paciente adhirió a un protocolo estricto y hasta el momento se presenta libre de lesiones carcinomatosas. Este trabajo resalta el cuidadoso acompañamiento de los pacientes con este diagnóstico a fin de detectar precozmente carcinomas incipientes pudiendo mejorar el pronóstico de esta entidad.

Palabras clave: leucoplasia, carcinoma de células escamosas, seguimiento, leucoplasia proliferativa.

¹ Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

² Cátedra de Estomatología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Fecha de recibido: 9/4/2020 - Fecha de aceptado: 10/7/2020

Abstract

Multifocal proliferative leukoplakia (MPL) is considered one of the oral potentially malignant disorders (OPMD) with the highest rate of malignant transformation. Therapeutics are extremely difficult since in most cases the lesions are refractory. The aim of this study is to report a case of MPL and its evolution, highlighting the importance of clinical monitoring through exhaustive follow-up protocols. A 75-year-old female with multiple keratotic and warty lesions with a proliferative growth pattern throughout the oral mucosa presented to the consultation. The biopsies and the clinical context allowed to fit the diagnosis of MPL. The patient adhered to a strict protocol and so far is free of carcinomatous lesions. This report highlights the careful monitoring of patients with MPL in order to achieve early detection of oral squamous cell carcinoma and consequently, to improve the prognosis.

Keywords: leukoplakia, oral squamous cell carcinoma, follow up, proliferative leukoplakia.

Resumo

A leucoplasia proliferativa multifocal (LPM) é considerada um dos distúrbios orais potencialmente malignos (DOPM) com a maior taxa de transformação maligna. A terapêutica é extremamente difícil, pois na maioria dos casos as lesões são refratárias. O objetivo deste estudo é relatar um caso de LPM e sua evolução, destacando a importância do monitoramento clínico por meio de protocolos exaustivos de acompanhamento. Uma mulher de 75 anos com múltiplas lesões queratóticas e verrugas por toda a mucosa oral e com um padrão de crescimento proliferativo foi apresentada à consulta. As biópsias e o contexto clínico permitiram ajustá-lo ao diagnóstico de LPM. O paciente aderiu a um protocolo rigoroso e, até o momento, está livre de lesões carcinomatosas. Este trabalho destaca o acompanhamento cuidadoso dos pacientes com esse diagnóstico, a fim alcançar a detecção precoce do carcinoma epidermoide oral e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: leucoplasia, carcinoma de células escamosas, acompanhamento, leucoplasia proliferativa.

Introducción y antecedentes

Muchos de los Desórdenes Potencialmente Malignos (DPM) presentes en la mucosa bucal, suelen manifestarse clínicamente con lesiones blancas⁽¹⁾. Dentro de ellos, la leucoplasia y una variante muy agresiva llamada Leucoplasia Verrugosa Proliferativa (LVP), o mejor llamada “Leucoplasia Proliferativa Multifocal” (LPM)⁽²⁾, es la que tiene mayor tasa de transformación maligna. La LPM es una entidad descrita por Hansen et al⁽³⁾ en 1985 y cuyos criterios de diagnóstico han sido optimizados por muchos autores hasta la actualidad⁽⁴⁻⁵⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS), definió la LPM

como una variedad agresiva de leucoplasia caracterizada por una alta tasa de recurrencia y transformación maligna⁽⁶⁾.

La LPM se presenta inicialmente como una lesión blanca pudiendo corresponderse a mancha o placa queratótica, la cual gradualmente comienza a adquirir un carácter proliferativo abarcando diferentes áreas de la mucosa bucal volviéndose multifocal, con un crecimiento difuso e incontrolable. Las lesiones puede comenzar a tomar volumen adquiriendo aspectos verrugosos y transformarse en Carcinomas Verrugosos o Carcinomas de Células Escamosas⁽⁷⁾.

Las lesiones de LPM son usualmente rebeldes a las terapéuticas, incluyendo modalidades como

escisión láser, cirugía convencional, radiación y quimioterapia. Sin embargo, el seguimiento estricto de los pacientes, el control y las biopsias tempranas son la mejor herramienta para evitar la transformación carcinomatosa⁽⁵⁾. El objetivo de este trabajo es reportar un caso clínico de una paciente con lesiones de LPM y su estricto seguimiento clínico durante un período de tres años (estado actual).

Descripción

En marzo de 2017, concurrió una paciente de sexo femenino de 75 años derivada por un Cirujano de Cabeza y Cuello a la Cátedra de Estomatología "A" de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina por la presencia de lesiones blancas en borde de lengua, sin síntomas asociados.

La paciente, edéntula total, presentó como antecedentes personales patológicos artrosis e hipertensión y sin otros antecedentes personales ni heredofamiliares de relevancia para el caso. No se reportaron hábitos asociados como consumo de tabaco, alcohol y drogas. Su dieta era rica en vegetales y frutas y consumo diario de un litro de mate cuya temperatura no superaba los 75°.

Durante la inspección intraoral se observó una extensa lesión blanca de 5 años de evolución, que no se desprendía al raspado localizada en sector anterior del reborde alveolar inferior, cara dorsal y ventral, bordes y punta de lengua comprometiendo de la misma manera mucosa yugal de ambos lados. Las lesiones se presentaron por sectores como verdaderas placas queratóticas con tendencia a hacerse verrugosas, como puede observarse en la Fig. 1.



Fig. 1. A. Lesiones queratóticas que se encuentran en dorso lingual ubicándose hacia la punta y bordes laterales, generando un borramiento de las papilas filiformes. En la periferia se presentan lesiones de aspecto irradiado simulando las estrías presentes en patologías como liquen plano. **1 B.** Lesiones queratóticas en reborde desdentado inferior que llegan hasta el fondo de surco labial y se extienden por todo el reborde residual inferior. **1 C y D.** Borde de lengua con lesiones queratóticas, donde se evidencian zonas con tendencia a hacerse verrugosas. Esos sitios fueron los indicados para las tomas de biopsias incisionales ya que se notó un discreto aumento de consistencia.

Se solicitaron análisis de laboratorio prequirúrgicos, y se decidió realizar biopsias incisionales seriadas de las áreas más representativas guiadas con Azul de Toluidina (Fig. 2). Cabe destacar que este pigmento no penetra fácilmente a los estratos profundos del epitelio, por lo que su utilización quedaría limitada a lesiones verrugosas o hiperqueratóticas. Sin embargo, siempre resulta una herramienta de complemento

para la selección del área representativa previa a las maniobras quirúrgicas. Además, se obtuvieron células mediante frotis o escobillado, para luego de ser depositadas en un medio de transporte específico, realizar la prueba de Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) para detección de Virus Papiloma Humano (VPH) y su posterior genotipificación.

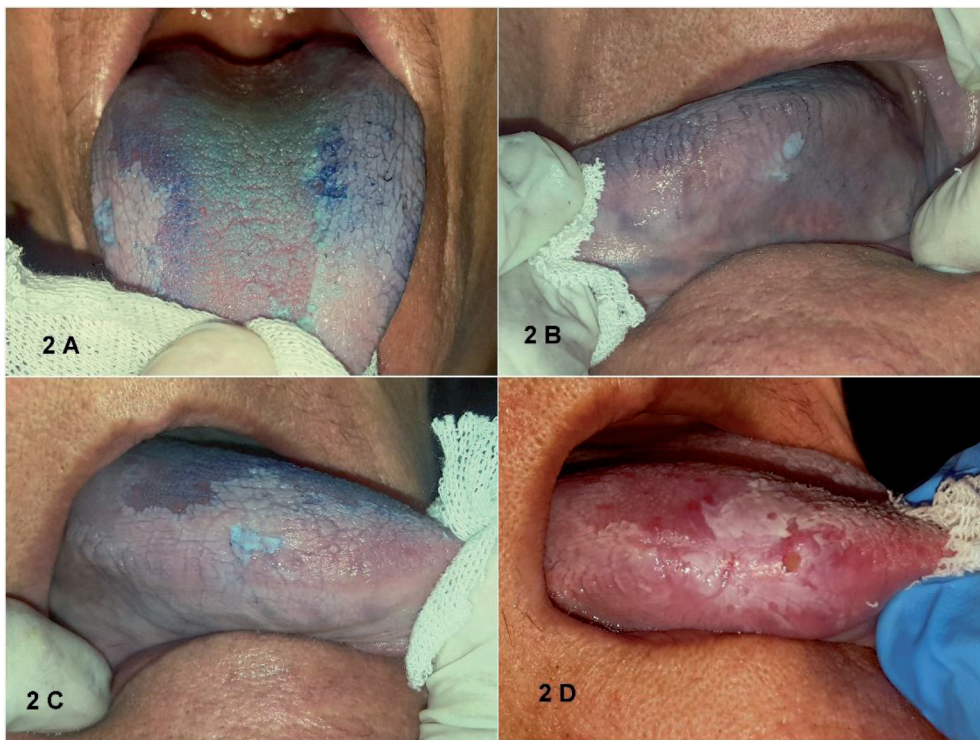


Fig. 2. A, B C. Resultado de la tinción con Azul de Toluidina observando ausencia de áreas positivas para sospecha de transformación maligna o proliferativas. Las zonas teñidas de azul en la figura 1 A corresponde a zonas de retención del pigmento en papilas filiformes. En las figuras 2 B y C se observa una leve retención en los bordes de la lengua en los sitios indicados para biopsia. La selección de esos sitios fue en base a la palpación y no a la tinción de Azul de Toluidina. Figura 2 D, Post operatorio a la semana del borde de lengua derecho en la zona del sitio biopsiado. Nótese el patrón queratinizante en la región que se encuentra cicatrizando post-injuria quirúrgica.

La anatomía patológica de los especímenes biopsiados mostró imágenes similares, demostrando un epitelio hiperplásico, acantósico con hiperqueratosis superficial, hipergranulosis y presencia de algunas alteraciones celulares afectando el estrato basal compatible con una displasia leve. Las manifestaciones clínico-patológicas fueron encuadra-

das dentro de los criterios de diagnóstico de Leucoplasia Proliferativa Multifocal propuestos por Cerero-Lapiedra y cols en 2011. El resultado de PCR-VPH fue negativo, por lo tanto, se descartó la presencia de ADN viral en las lesiones. Dada la multifocalidad y las extensas áreas que abarcaban las lesiones, se procedió a im-

plementar un protocolo de follow-up. Dicho protocolo fue consensuado con la paciente y sus familiares, estipulando visitas mensuales el primer semestre de seguimiento, bimensuales el segundo semestre, trimestrales el segundo año de seguimiento y luego según la evolución del cuadro clínico se pactó espaciar visitas o acortar los espacios inter-consultas. Inicialmente, se prescribió un tratamiento antimicótico local, eliminación de cualquier elemento traumatizante de las prótesis completas que portaba la paciente y educación sobre las técnicas de higiene. Se insistió en importancia del control periódico.

Posteriormente se procedió a la calibración de residentes de Medicina Oral del servicio en el seguimiento del caso para estandarizar los criterios de follow-up y seguir una metodología estricta de trabajo en las visitas de control:

examen general estomatológico, fotografía de todas las áreas de la mucosa bucal afectadas o no, tinción vital con azul de toluidina y decisión de toma de biopsia (en el caso de presencia de áreas verrugosas no advertidas en el último control, presencia de lesiones nodulares con aumento de consistencia, presencia de áreas de rápido crecimiento desde el último control y presencia de áreas eritoplásicas que no mejoren frente a la eliminación del trauma o infección micótica o que no estén asociadas a estas condiciones) (Fig. 3).

La paciente se mantuvo estable durante tres años. Se requirió de la realización de una nueva toma de biopsia por presentar una lesión que cumplía con los criterios de indicación antes mencionados, con diagnóstico histopatológico de hiperqueratosis con displasia leve, similar a las observadas inicialmente.



Fig. 3. Fotos obtenidas a los 8 meses de la primera visita con una notoria estabilidad de las lesiones. En 3B y 3C, puede observarse la queratinización completa de las áreas biopsiadas. En comparación con la primera visita, las lesiones prácticamente no han cambiado su disposición ni la presencia de lesiones nuevas. En cada sesión de seguimiento, se fueron controlando estos puntos sumado a las maniobras indicadas anteriormente.

La paciente fue adherente a los controles durante el primer año, sin embargo, no siguió en forma rigurosa durante los años subsiguientes por presentar dificultades en la movilización

asociadas a su artrosis. Hasta el momento de la realización de este texto, no se observaron focos de transformación carcinomatosa. La Fig. 4 evidencia el último control.



Fig. 4. A y B. El último control demostró un discreto cambio del patrón proliferativo del dorso lingual y del borde derecho en comparación con controles anteriores. C. Además, en dicha sesión se pudo observar una lesión presente en la cara lingual del reborde inferior, sector izquierdo, no presente en controles anteriores. D. La tinción con azul de toluidina fue positiva y se programó inmediatamente una biopsia incisional con diagnóstico similar de hiperqueratosis con displasia leve. La paciente hasta la fecha sigue en protocolo de follow-up sin cambios importantes y estabilidad en sus lesiones.

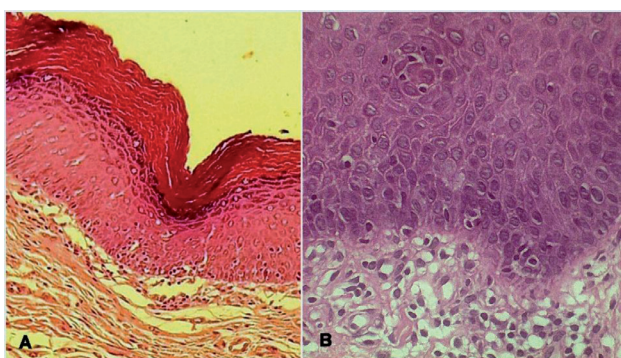


Fig. 5. Histopatología de la primer biopsia de borde de lengua. Es relevante recordar, que a lo largo del seguimiento, solo fueron necesarias realizar tres biopsias incisionales. Dos al inicio del tratamiento y una tercera luego de una lesión sospechosa. Todos los análisis histopatológicos correspondieron a cuadros de hiperqueratosis y cambios epiteliales leves. A. Se observa un epitelio acantósico con hipergranulosis e hiperortoqueratinización. En el tejido conectivo puede evidenciarse una escasa actividad inflamatoria de aspecto focal. B, se observan algunos núcleos hiper cromáticos y signos citológicos y arquitecturales de displasia epitelial leve.

Discusión

La LPM es una de las patologías que generó y genera más debate en torno a su nomenclatura, naturaleza y tratamiento. A lo largo de las últimas décadas se han propuesto diferentes criterios de diagnóstico de la enfermedad (Ghazali y cols, Gandolfo y cols, Cerero-Lapiedra y cols, Villa y cols). En muchos casos, puede comenzar como una leucoplasia única homogénea⁽⁸⁾ que prolifera transformándose en una entidad multicéntrica, con o sin cambios malignos al momento del diagnóstico. Uno de los criterios diagnósticos más utilizados son los planteados por Cerero-Lapiedra y cols publicados en 2011⁽⁴⁾. La paciente presentada en nuestro caso era una mujer de 70 años de edad, sin factores de riesgo asociados como el tabaco y alcohol. Clínicamente se trataba de una placa blanca de más de 3 cm, con existencia de áreas verrugosas que se encontraban comprometiendo más de dos sitios diferentes de la cavidad oral: cara dorsal y ventral, bordes y punta de lingual, mucosa yugal y reborde alveolar inferior, denotando que durante su evolución, las lesiones se diseminaron. Todas estas son características que coinciden con casos similares de LPM reportados en la literatura a lo largo de los años y reúne todos los criterios mayores y menores de Leucoplasia Proliferativa Multifocal propuestos por Cerero-Lapiedra et al en 2011. Como parte del manejo clínico y seguimiento, se recomienda la documentación mediante fotografías en cada visita, registrando las lesiones y también áreas de mucosa clínicamente sana. Las biopsias estarán indicadas en casos de encontrar clínicamente áreas rojas, nodulares o verrugosas o zonas de induración. En casos de informarse displasia, las lesiones deberán ser eliminadas quirúrgicamente y los patólogos deberán siempre reportar los márgenes de las LPM, aún en ausencia de displasias⁽⁵⁾. Esta paciente realizó un seguimiento estricto durante los primeros años, llevando un pormenorizado control clínico de las lesiones, así como también el chequeo permanente del estado de las prótesis para evitar irritación mecánica crónica y sobreinfección micótica.

Aún no se ha establecido la patogénesis de la enfermedad⁽⁹⁾. Debido al aspecto clínico verrugoso de las lesiones asociadas a LPM, se relacionó la infección por VPH, encontrando en la literatura diferentes tasas de infección por VPH en LPM⁽¹⁰⁾. Además, se han encontrado aberraciones en genes reguladores del ciclo celular, con deleciones, pérdida de heterocigosidad, y mutaciones en algunas de estas lesiones⁽¹¹⁾. En nuestro caso, la PCR para diagnóstico molecular de VPH fue negativa y no se pudo vincular la patología a hábitos de la paciente ni otros factores externos (como por ejemplo la residencia en zonas de alto consumo de agua contaminada con arsénico frecuente en nuestro país), asociados a la presencia de leucoplasia bucal.

Es de destacar que algunos autores han propuesto que algunas LPM podrían tener en sus inicios formas clínicas similares a las reportadas en Liquefación Plano Bucal (LPB) y lesiones liquenoides⁽¹²⁾. La frecuencia de LPM en pacientes mujeres, no fumadoras, y con lesiones multifocales usualmente mayores a 50 años y la similitud de este escenario clínico con el LPB, puede ser uno de los puntos que vinculen ambas patologías⁽¹³⁾. En este caso las características de la paciente concuerdan con lo referido anteriormente. Además, existen detalles clínicos que llevaron a presumir la evolución a LPM de un cuadro asociado a LPB previo. En la lesión de dorso lingual, se observó más hacia la punta una zona francamente queratótica con un patrón que forma estrías similares a las descritas en LPB. Sin embargo, no hubo biopsias de la mucosa bucal anteriores a la primer consulta de la paciente y por lo tanto el diagnóstico de LPB no pudo realizarse inicialmente. También algunos autores han propuesto hallazgos clínicos similares al presentado en este caso donde pueden coexistir lesiones de LPM con zonas liquenoides^(5,14,15). En algunos casos reportados de LPM, se observó un infiltrado linfocitario de interfase yuxtaepitelial similar al de LPB⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, lo que generó algunas controversias acerca de la verdadera naturaleza de la LPM. El infiltrado yuxtaepitelial en banda presente en muchas lesiones blancas, no sería exclusivo de

patologías como LPB o liquenoides, siendo un hallazgo histológico inespecífico presente en lesiones displásicas, alérgicas, asociadas a irritación mecánica⁽¹⁴⁾.

La LPM no solamente se caracteriza por su alta tasa de recurrencia post quirúrgica, sino por su alta tasa de transformación carcinomatosa, siendo el DPM con mayor potencialidad de convertirse en un carcinoma. Las tasas de transformación van del 60 al 100%, siendo la gíngiva y el paladar las dos zonas de mayor frecuencia de transformación^(8,9,16,18,19). En nuestro caso las lesiones estaban mayoritariamente en el reborde desdentado, lengua, mucosa yugal y labial y ausencia de lesiones palatinas. También se pudo observar cómo una vez eliminada quirúrgicamente las lesiones en las biopsias incisionales, rápidamente la mucosa cicatrizó con una patrón queratinizante. Los protocolos de seguimiento estrictos y la adhesión de la paciente a los mismos, permitió seguir un cuidadoso examen en la evolución de la lesión realizando biopsias tempranas en el caso de observar cambios significativos. Debido a que es una entidad refractaria a las terapias actualmente aplicadas, el acompañamiento del paciente en el tiempo es fundamental.

Finalmente, se protocolizaron los seguimientos de follow up de los pacientes con LPM, incluyendo este caso. Los controles incluyeron: revisión sistemática de toda la mucosa bucal mediante visión y palpación, control protético funcional en estática y dinámica, salud periodontal (en el presente caso no se necesitó ya que era una paciente edéntula) y posible sobreinfección micótica. Se evalúa la presencia de lesiones nuevas o aumento de las lesiones observadas en el último control. En estos pacientes, existe un minucioso control de historias clínicas y material fotográfico de mucosa enferma y mucosa sana a fin de establecer si la patología se encuentra en franca evolución o si lleva momentos de remisión del patrón proliferativo. Una vez evaluados todos estos aspectos, se procede a la tinción vital con azul de toluidina de zonas de lesión y zonas de mucosa sana por ser considerados pacientes de alto riesgo de desarrollo de

carcinomas, destacando específicamente bordes de lengua y piso de boca. Posteriormente se procede a la observación de los resultados de la tinción, complementándose con la palpación de las lesiones. En base al análisis de todas estas variables controladas durante el follow up, se decide a la realización de biopsias incisionales en el caso de encontrar alguna lesión sospechosa como se aclaró anteriormente.

Conclusión

La LPM es una enfermedad de la mucosa bucal que tiene el mayor índice de transformación carcinomatosa. El éxito de tratamiento en estos pacientes es evitar dicha transformación, y en casos tan extendidos como el aquí presentado donde la extirpación total de la lesión es imposible, el exhaustivo follow up constituye la medida preventivo-terapéutica más importante.

En estos casos, los esfuerzos deben ir dirigidos a crear condiciones para que el paciente y su entorno genere empatía con el Servicio de Medicina Bucal donde está siendo atendido, para lograr una adherencia al seguimiento. Las biopsias tempranas frente a cambios clínicos de alerta son el primer paso para evitar la transformación carcinomatosa de la LPM.

Contribución de autoría

1. Concepción y diseño del estudio
2. Adquisición de datos
3. Análisis de datos
4. Discusión de los resultados
5. Redacción del manuscrito
6. Aprobación de la versión final del manuscrito

FL ha contribuido en 1, 2, 3 y 5.

TM ha contribuido en 1, 2, 3 y 5.

GG ha contribuido en 1, 5 y 6.

PR ha contribuido en 5 y 6.

Referencias

1. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125 (6): 582–90.
2. Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J Surg Oncol.* 2011; 10(9): 122.
3. Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985; 60 (3): 285–98.
4. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López L-A, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15 (6): e839-845.
5. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojed D, Woo SB. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018; 24 (5): 749–60.
6. AK E-N, JKC C, JR G, T T, PJ S. WHO Classification of Head and Neck Tumours [Internet]. [cited 2020 Jan 27]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Head-And-Neck-Tumours-2017>
7. Palefsky JM, Silverman S, 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.
8. van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol.* 2008; 44 (8): 719–21.
9. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017; 83 (5): 585–93.
10. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* 2004; 40 (8): 835–40.
11. Kresty LA, Mallery SR, Knobloch TJ, Li J, Lloyd M, Casto BC, et al. Frequent alterations of p16INK4a and p14ARF in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17 (11): 3179–87.
12. Garcia-Pola M-J, Llorente-Pendás S, González-García M, García-Martín J-M. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21 (3): e328-334.
13. Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases.* 2015; 3 (10): 861–3.
14. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47 (6): 557–65.
15. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2014; 117 (4): 511–20.
16. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36 (5): 255–61.
17. Morton T, Cabay R, Epstein J. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: Report of three cases. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36.
18. Munde A, Karle R. Proliferative verrucous leukoplakia: An update. *J Cancer Res Ther.* 2016; 12 (2): 469–73.
19. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32 (7): 379–82.

Dr. Gerardo M. Gilligan: ggilligan@unc.edu.ar