



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PUESTA AL DÍA EN LOS TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS DE LA LEUCOPLASIA ORAL



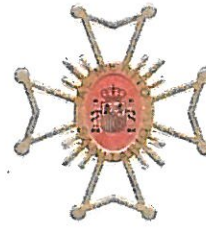
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
GRADO EN ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ FRANCO

SEVILLA, 2016



Departamento de Estomatología
Universidad de Sevilla



Medalla y Encomienda
Orden Civil de Sanidad

Dña. **ISABEL GALLARDO CASTILLO** Profesora Asociada del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

D. **JOAQUÍN CABALLERO AGUILAR**, Profesor Asociado del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que el alumno de Odontología D. **FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ FRANCO**, ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado: **”Puesta al día en los tratamientos no quirúrgicos de la leucoplasia oral”**, que cumple todos los requisitos del Trabajo Fin de Grado de la Titulación Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Lo que firman en Sevilla a 23 de mayo de 2016.

Profa. Isabel Gallardo Castillo

Prof. Joaquín Caballero Aguilar



Facultad de Odontología. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
LEUCOPLASIA	2
Definición	2
Epidemiología	2
Clínica	3
Diagnóstico	4
Tratamiento	5
NUEVOS TRATAMIENTOS	6
Terapia Fotodinámica	7
Crioterapia	8
Licopeno	8
Talidomida	9
Retinoides	9
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

La leucoplasia es un desorden potencialmente maligno que se da con una prevalencia relativamente alta a nivel mundial. Dado el riesgo de transformación maligna que posee, son necesarios un diagnóstico precoz y un tratamiento efectivo temprano. Actualmente, las opciones de tratamiento para este tipo de patología se basa fundamentalmente en la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad, lo que supone un procedimiento traumático para el paciente, unas secuelas en algunos casos importantes y un pronóstico impredecible al depender éste de la escisión completa de todo el tejido involucrado en la lesión. Estos factores determinan el alto ratio de recidivas, ya que no son fácilmente controlables. Debido a todo esto, la búsqueda de nuevas alternativas más precisas y menos invasivas es crucial. Las opciones aquí revisadas son la terapia fotodinámica, la crioterapia, el licopeno, la talidomida y los retinoides.

ABSTRACT

The oral leukoplakia is a potentially malignant disorder that occurs with a relatively high prevalence worldwide. Given the high risk of malignant transformation, an early diagnosis and effective treatment are necessary. Currently, the treatment options for this type of pathology is mainly based on surgical excision margins, which is a traumatic procedure for the patient, with important consequences in some cases and an unpredictable prognosis, as this depends on the complete excision of all the involved pathological tissue. These factors determine the high rate of recurrence, as they are not easily controlled clinically. Because of all this, the search for new, more accurate and less invasive alternatives is crucial. The options revised here are photodynamic therapy, cryotherapy, lycopene, thalidomide and retinoids.

INTRODUCCIÓN

LEUCOPLASIA

DEFINICIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la leucoplasia oral como una placa blanca de riesgo cuestionable de transformación maligna, habiendo excluido otras patologías o desórdenes que aparecen clínicamente iguales pero que no conllevan un mayor riesgo de cáncer (1–5). Algunos ejemplos de lesiones predominantemente blancas que no deben ponernos en alerta de posible transformación maligna están plasmados en la tabla 1 (6).

Implícitamente, el término leucoplasia representa un diagnóstico clínico provisional que requiere observación a lo largo del tiempo y confirmación histopatológica para monitorizar los cambios de la lesión a nivel microscópico (1,2).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial se estima en torno a un 2% y la transformación maligna anual es de un 1% (6). Sin embargo, según estudios realizados en años recientes, la prevalencia varía entre un 1,1% y un 11,7%(7), y el índice de malignización oscila entre un 0,06% por año en países desarrollados, hasta niveles entre el 1 y el 5% en países del este del mundo. La mayoría de los estudios en EEUU encontraron un ratio de transformación entre un 17% y un 24% durante periodos de hasta 30 años de seguimiento (8).

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, frecuentemente se da en personas menores de 40 años (5,7). No se sabe la etiología, pero hay indicios que asocian a ciertos factores con la aparición de esta entidad, como el hecho de que es seis veces más común entre fumadores. El alcohol es un factor de riesgo independiente, sin relación con el patrón de consumo ni con el tipo de bebida. No está clara la relación con la infección por virus del papiloma humano (6).

Lesión	Criterio diagnóstico principal
Quemadura por aspirina	Historia de aplicación local de pastillas de aspirina
Candidiasis pseudomembranosa	Aspecto clínico de pseudomembranas (normalmente se da en patrones simétricos), que se desprenden al raspado
Lesión friccional	Presencia de irritación mecánica (ej.: hábito de cepillado fuerte)
Leucoplasia vellosa	Aspecto clínico (localización bilateral en la lengua); diagnóstico histopatológico. Inmunosupresión
Leucoedema	Aspecto clínico (patrón simétrico), relacionado con la raza y el consumo de tabaco
Línea alba	Aspecto clínico (localización coincidente con la línea de oclusión en la mucosa yugal)
Lupus eritematoso	Historia de lesiones en la piel; apariencia clínica (patrón bilateral); histopatología
Mordisqueo	Historia de mordedura habitual; aspecto clínico
Lesiones asociadas al papiloma (VPH)	Aspecto clínico; diagnóstico histopatológico
Sífilis secundaria	Aspecto clínico (parches mucosos); serología; demostración de la presencia de T. Pallidum
Paladar del fumador (estomatitis nicotínica)	Aspecto clínico; historia de consumo de tabaco
Nevus blanco esponjoso	Historia familiar; aspecto clínico (frecuentemente aparición simétrica)
Lesiones inducidas por el consumo de rapé (mascado)	Aspecto clínico; la lesión está situada donde habitualmente el paciente coloca el rapé.

Tabla 1. Lesiones benignas predominantemente blancas más comunes en la mucosa oral y sus principales criterios diagnósticos (6).

CLÍNICA

La leucoplasia puede afectar a cualquier parte de la cavidad oral. Clínicamente, se puede clasificar en **homogénea** (plana, fina, con un color uniformemente blanco) y no homogénea. Dentro de las no homogéneas está la **eritroleucoplasia**: una lesión blanca y roja que puede ser plana irregular o

nodular (5–7). La **leucoplasia verrucosa** es otro tipo dentro de las no homogéneas. Aunque tiene un color blanco uniforme, la textura irregular es la principal diferencia diagnóstica que caracteriza a esta entidad. La *leucoplasia verrucosa proliferativa* es un subtipo de ésta última, con aparición multifocal, resistencia al tratamiento y un alto índice de transformación maligna (6,7).

Ésta última es una forma única y rara, clínicamente agresiva. En sus estadios iniciales, no puede ser diferenciada clínica ni microscópicamente de una leucoplasia convencional tanto localizada como generalizada (1,2,5) por lo que el diagnóstico se realiza mediante un seguimiento exhaustivo del progreso clínico-patológico con el paso del tiempo. Las cuatro fases que caracterizan a esta entidad son: 1- presentación focal temprana; 2- expansión con el tiempo; 3- aparición de un aspecto verrucoso; 4- desarrollo del cáncer (1,2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico provisional de leucoplasia y eritroleucoplasia se hace mediante la clínica. Como ayuda para la detección clínica, se pueden usar como métodos complementarios como la fluorescencia y la quimioluminiscencia, así como la tinción con azul de toluidina. Sin embargo, estas herramientas tienen una baja especificidad, no discriminan entre los desórdenes benignos y los potencialmente malignos. Por ello, la biopsia de la lesión se mantiene como el procedimiento estándar para conseguir información sobre el riesgo de transformación. El tejido biopsiado es sometido al examen microscópico en busca de posibles cambios epiteliales: hiperqueratosis, hiperplasia, atrofia, displasia, carcinoma in situ o carcinoma oral de células escamosas. El signo de alerta principal y que puede hacer el diagnóstico histopatológico temprano de transformación es la aparición de la displasia epitelial. Ésta se manifiesta como cambios en la arquitectura del estrato epitelial, combinado con atipias celulares debidas a una diferenciación inmadura/inapropiada. La severidad de la displasia epitelial es considerada el “gold standard” en cuanto a los factores predictivos del progreso de estos desórdenes, ya que las lesiones con mayor grado de displasia son las que se consideran con una mayor probabilidad de transformación maligna (9). Sin embargo, algunas lesiones displásicas pueden mantenerse sin cambios clínicos, o incluso mostrar una regresión completa.

Incluso sabemos que la aparición de cáncer puede darse sobre una leucoplasia sin displasia, o asentar sobre un epitelio normal. Los factores reconocidos comúnmente por significar un incremento en el riesgo de transformación en carcinoma oral de células escamosas, son los que vemos en la tabla 2 (6).

- **Sexo femenino**
- **Leucoplasia de larga duración**
- **Leucoplasia en no fumadores (idiopática)**
- **Localización en cara ventral de la lengua y/o el suelo de la boca**
- **Tamaño mayor a 2 cm**
- **Tipo no homogéneo**
- **Presencia de C.Albicans**
- **Presencia de displasia epitelial**

Tabla 2. Factores de riesgo estadísticamente significativos por incrementar el riesgo de transformación maligna en las leucoplasias, listados de manera aleatoria (6).

TRATAMIENTO

No hay consenso en el tratamiento de la leucoplasia oral. Varias técnicas quirúrgicas incluyendo la escisión completa con bisturí, criocirugía y cirugía con láser han sido utilizadas (8). Además de estas, se han empleado retinoides tópicos o sistémicos, enjuagues bucales con disoluciones que contienen adenovirus atenuados y terapias fotodinámicas. A pesar de todo ello, el tratamiento más común sigue siendo la escisión quirúrgica o la terapia con láser. Los ratios de recurrencia varían desde 0% en algunos artículos hasta el 30%, probablemente por un insuficiente tamaño de los márgenes de la resección (6).

Las razones para iniciar un tratamiento son la presencia de sintomatología y la intención de prevenir la transformación maligna. Algunas situaciones dificultan la extirpación quirúrgica, como son una extensión amplia o patrones difusos de la lesión. Aún así, es más seguro tratar las lesiones en presencia o no de displasia epitelial, para prevenir la aparición futura de carcinoma oral de células escamosas. Además de esto, el estado general del paciente influye en el tratamiento óptimo de la lesión (6).

NUEVOS TRATAMIENTOS

Las lesiones potencialmente malignas han sido diagnosticadas clínicamente, con posterior confirmación mediante el estudio histopatológico y tratadas fundamentalmente mediante cirugía. Esto nos deja muchas imprecisiones en cuanto a la detección, lo que entre otras cosas condiciona un elevado porcentaje de recidivas de las lesiones y un bajo ratio de supervivencia al cáncer de cabeza y cuello; y unas secuelas posteriores muy numerosas, lo que disminuye la calidad de vida de los pacientes.

La afirmación de que eliminando la lesión premaligna libraríamos al paciente del riesgo de cáncer en el área afectada no puede ser aceptada con desórdenes potencialmente malignos de la cavidad oral (10). A pesar de la remoción quirúrgica, las recurrencias han seguido viéndose, aun con mayor frecuencia que si las lesiones se hubieran mantenido en observación.

Desgraciadamente, la mayoría de la evidencia está basada en datos observacionales y retrospectivos, ya que no hay estudios de casos control randomizados fiables en la actualidad. Por esta razón, no existen guías universalmente aceptadas para el tratamiento de este tipo de lesiones orales.

Aún así, hasta que hayan claras evidencias de terapias para la leucoplasia, todas las lesiones deben ser eliminadas completamente y los pacientes monitorizados para ver cambios mucosos. Los pacientes deben ser también avisados de que reduzcan el consumo de tabaco y de alcohol (10).

Las opciones no quirúrgicas clásicas de tratamiento para las lesiones orales con displasia epitelial incluyen la vigilancia periódica, reducir factores de riesgo como el tabaco y el alcohol, y la terapia farmacológica con retinoides. Los métodos quirúrgicos incluyen el uso de láser, la criocirugía o la escisión completa (10).

TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica es un tratamiento novedoso, mínimamente invasivo que tiene prometedores resultados en el tratamiento de lesiones de cabeza y cuello, y que puede ser usada sola o en conjunto con otros tratamientos convencionales (quimio, radio, cirugía).

Una ventaja importante de esta terapia es que puede ser repetida cuantas veces haga falta, gracias a la baja toxicidad de los agentes utilizados. La terapia fotodinámica consiste en la aplicación local o sistémica de fármacos fotosensibles que cuando son iluminados con una longitud de onda específica, se activan y resultan en la liberación de radicales libres oxidativos que provocan la destrucción celular. Los resultados muestran que los tejidos se curan con una menor aparición de cicatrices que en los tratamientos que implican una reacción térmica (láser), y permite que estructuras huecas como los vasos sanguíneos mantengan su integridad, al igual que los nervios (11).

La principal desventaja es la sensibilidad a la luz, que puede mantenerse hasta seis semanas según el fármaco utilizado. Uno de los fármacos fotosensibilizantes usado para el tratamiento de los cánceres orales de manera tópica es el 5-ALA, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de leucoplasias y eritroplasias (11). La ventaja de la administración tópica es que no hay fotosensibilidad sistémica, por lo que no hay necesidad de la exposición gradual a la luz tras el tratamiento. Otra ventaja observada es que el fármaco principalmente empleado, el ácido 5-aminolevulínico (ALA) es excretado rápidamente, por lo que se limita sus efectos secundarios fototóxicos. También, se acumula preferentemente en la mucosa antes que en el tejido subyacente, por lo que se reduce el daño en capas profundas. Además, algunos estudios sugieren que tiene afinidad por tejidos displásicos y tumorales sobre los tejidos normales (12). La principal desventaja es que la profundidad del efecto es sólo de 1-2 mm, por lo que puede ser usado únicamente para el tratamiento de lesiones superficiales de una anchura menor a 1 mm de diámetro (11,13).

Una variante sería la Terapia Fotodinámica Intersticial, que consiste en transferir la luz a través de fibras ópticas que son insertadas dentro de la masa tumoral, lo que permite el tratamiento de tumores más sólidos y profundos(11).

CRIOTERAPIA

La crioterapia se define como una aplicación terapéutica de temperaturas extremadamente bajas, lo que destruye los tejidos tratados con ella. La curación tiene lugar sin sangrado ni aparición de cicatrices. Mediante la selección cuidadosa de pacientes, la crioterapia es un procedimiento simple, seguro, fácil, conservador y aceptable para ciertas lesiones benignas y precancerosas de la mucosa oral. Tiene varias ventajas, incluyendo la ausencia de sangrado, una incidencia muy baja de infecciones secundarias y una ausencia relativa de cicatrices y dolor (14).

Existen dos sistemas de aplicación de crioterapia: el sistema cerrado, que requiere unos instrumentos para la aplicación del frío de manera directa en la superficie de la lesión (más preciso y caro, útil en lesiones pequeñas); o el sistema abierto, que se realiza mediante la aplicación directa del frío con un bastoncillo de algodón o un aparato de spray portátil (es más difícil mantener la temperatura baja constante en la lesión, útil en lesiones amplias) (14).

LICOPENO

El licopeno es un pigmento natural sintetizado por plantas y microorganismos, pero no por animales. El tomate cuenta con más de un 85% del total de esta sustancia en la dieta. Actualmente es objeto de numerosos estudios con respecto a su actividad antioxidante y su potencial rol en la prevención y el tratamiento de patologías crónicas incluyendo cánceres, enfermedades cardiovasculares, patologías neurodegenerativas y desórdenes óseos, el tratamiento de ciertas enfermedades de la cavidad oral, incluyendo al cáncer y las lesiones precancerosas (15).

Muchos estudios epidemiológicos han coincidido en la afirmación que una alta ingesta de tomate en la dieta resulta en un menor riesgo de cáncer, aunque sus mecanismos de bioactividad siguen siendo desconocidos. La principal hipótesis que existe actualmente es que el licopeno, al ser uno de los antioxidantes más eficientes (el doble de efectivo que el β -caroteno y diez veces más que la vitamina E), es capaz de proteger contra el cáncer, ya que el estrés oxidativo puede resultar en daños para macromoléculas (proteínas, carbohidratos, lípidos y ADN), y puede estar involucrado en el proceso de carcinogénesis (15).

TALIDOMIDA

La talidomida fue introducida en los años 50 como un sedante. Posteriormente fue comercializada como un remedio contra las náuseas y el malestar matutino de las mujeres embarazadas. Rápidamente fue retirada del mercado por el descubrimiento de sus efectos teratogénicos. Desde entonces se ha retomado su uso en ciertas patologías relacionadas con bases autoinmunes o inflamatorias y para el tratamiento del cáncer (16).

Más recientemente, los estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado que algunos desórdenes de la cavidad oral, como la estomatitis aftosa o la enfermedad de Crohn, así como el sarcoma de Kaposi relacionado con VIH son sensibles a la talidomida. El beneficio notable de la talidomida en la prevención de la malignización de lesiones orales debe ser considerada (16).

RETINOIDES

Entre los diferentes agentes quimiopreventivos que han sido evaluados para frenar o revertir el proceso de transformación maligna, encontramos elementos naturales como el té verde, y agentes como los retinoides (8).

Los retinoides favorecen la diferenciación celular y disminuyen la proliferación y la apoptosis. Sin embargo, su toxicidad y la rápida reversión de sus efectos beneficiosos son desventajas que impiden considerarlos un estándar en el manejo de las lesiones potencialmente malignizables (8).

Los estudios con retinoides en pacientes con leucoplasia oral fracasaron en el desarrollo de un régimen que podía haber sido considerado un estándar de cuidado para el manejo de esta condición. Los retinoides son efectivos para conseguir una remisión clínica e histológica, pero estos efectos son a corto plazo y no se correlacionan con una menor incidencia de carcinomas invasivos a largo plazo. Además, no parecen ser capaces de revertir las anomalías moleculares subyacentes en la mucosa oral, aunque sí generen esa respuesta clínica e histológica (4).

OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo, es realizar una revisión y puesta al día de los tratamientos no quirúrgicos disponibles para el manejo de la leucoplasia. Como objetivo secundario nos planteamos determinar, según la información recogida en los estudios disponibles, si estos tratamientos previenen su transformación maligna.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo es una revisión bibliográfica y la documentación necesaria se ha obtenido fundamentalmente de PubMed.

La base de datos ha sido utilizada para obtener artículos publicados sobre las lesiones precancerosas y las diferentes posibilidades de tratamiento que se están desarrollando actualmente, con el fin de evitar cirugías agresivas. Las publicaciones a texto completo se han obtenido a través de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, la cual nos las ha facilitado electrónicamente.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Según los procedimientos convencionales para desarrollar una revisión bibliográfica, se realizó una primera búsqueda con las palabras clave o términos “oral leukoplakia”, utilizando como límite las publicaciones de los últimos cinco años (2011-2016).

La base de datos utilizada para obtener los artículos publicados sobre la leucoplasia y sus diferentes posibilidades de tratamiento ha sido MEDLINE/PubMed. La combinación de términos MeSH y palabras clave es la siguiente: “oral leukoplakia AND (treatment OR therapy) NOT surg*”.

Además de esta búsqueda, se realizaron búsquedas con los términos “oral leukoplakia con el fin de obtener información suficiente sobre esta patología. Los filtros establecidos en las búsquedas fueron: Review, Clinical Trial, 5 years y English. De esta manera se localizaron:

Palabras clave	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
Oral leukoplakia AND (treatment OR therapy) NOT surg*	76	15
Oral leukoplakia	70	7

Los criterios de inclusión fueron:

- Los estudios realizados desde 2011 hasta 2016
- Estudios que investigaran clínicamente las diferentes técnicas para el tratamiento de la leucoplasia.
- Revisiones bibliográficas de estudios sobre las nuevas tendencias en el manejo de estas lesiones.
- Estudios que compararan la efectividad de los tratamientos realizados.
- Artículos publicados en los últimos cinco años.

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos en otros idiomas diferentes al inglés.
- Artículos que investiguen otras lesiones.
- Artículos de publicación anterior al 2011.
- Artículos que no tuvieran disponible el texto completo.

RESULTADOS

Así, de los 146 artículos encontrados, en total se seleccionan 22 artículos, de los cuales 13 se toman como referencia para realizar la discusión. Fueron seleccionados según los criterios de inclusión, y también teniendo en cuenta que tras la lectura del abstract se obtuviera información suficiente sobre el tema planteado.

- **Green B, Cobb ARM, Hopper C. Photodynamic therapy in the management of lesions of the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Jun; 51(4):283–7.**

Explica en qué consiste la terapia fotodinámica para el tratamiento de lesiones de la cavidad oral, sus ventajas e inconvenientes, su mecanismo de acción, los tipos de fármacos fotosensibilizantes, los efectos secundarios y las complicaciones de ésta. En resumen, esta terapia posee muchos beneficios: es mínimamente invasiva, bien tolerada, simple y con un tiempo de tratamiento más corto que otros tratamientos.

- **Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Mosse CA, Akram S, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. Lasers Surg Med. 2011 Mar; 43(3):192–9.**

Es un estudio prospectivo de 147 pacientes con desórdenes potencialmente malignos en la boca y que son tratados con terapia fotodinámica y seguidos durante 7,3 años de media, con el fin de valorar la efectividad de este tipo de tratamiento. El resultado fue una remisión completa en un 81% de los pacientes, por lo que se concluye que este tratamiento es efectivo.

- **Lu R. y cols. Lycopene: features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. J Oral Pathol Med. 2011 May; 40(5):361–8.**

Describe qué es el licopeno y de dónde se obtiene. Expone su estructura química y sus propiedades. Analiza la evidencia científica con respecto a su aplicación en la prevención del cáncer y de la leucoplasia oral. Concluye que el licopeno es un prometedor agente anticarcinogénico, aunque faltan estudios para comprender los mecanismos involucrados en sus efectos.

- **López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized clinical trial. Med oral, Patol oral y Cirugía bucal. 2013 Jan; 18(1):e38–44.**

Es un estudio que pretende comparar la cirugía convencional con el láser CO₂ en pacientes con leucoplasia oral. Afirma que el láser de CO₂ causó menos dolor y tumefacción que la cirugía convencional, por lo que se propone como una buena alternativa.

- **Deppe H, Mücke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Hölzle F. Different CO₂ laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. Lasers Med Sci. 2012 Jan; 27(1):59–63**

Es un estudio clínico en el que se valora el uso de láser de CO₂ para el tratamiento de lesiones orales, y compara distintos protocolos de tratamiento. También estudia los ratios de recurrencia de los grupos experimentales. Encontró que todos los pacientes se recuperaron completamente y no tuvieron complicaciones con respecto al sangrado.

- **Huang Z, Wang Y, Liang Q, Zhang L, Zhang D, Chen W. The application of a carbon dioxide laser in the treatment of superficial oral mucosal lesions. J Craniofac Surg. 2015 May; 26(3):e277–9.**

Es un análisis retrospectivo de 73 pacientes que recibieron tratamiento con láser CO₂. Sólo dos de los pacientes seguidos en el estudio mostraron recidivas tras 10 años. Por ello, los autores afirman que el uso del láser CO₂ para la ablación de las lesiones premalignas orales puede prevenir de manera efectiva sus recurrencias.

- **Pietruska M. y cols. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014 Mar; 11(1):34–40.**

Es un estudio clínico que pretende evaluar clínicamente la eficacia de la terapia fotodinámica en el tratamiento de lesiones leucoplásicas orales. Se estudió a 23 pacientes entre 21 y 79 años de edad con leucoplasias homogéneas, y tras el tratamiento presentaron una reducción significativa de las lesiones en un 53,8% de los pacientes.

- **Vohra F. y cols. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015 Mar; 12(1):150–9.**

Es una revisión bibliográfica que incluye 13 estudios, cuyo fin es valorar la eficacia de la terapia fotodinámica en el manejo de lesiones orales. En los estudios investigados, entre el 27 y el 100% de las lesiones mostraron una remisión completa, por lo que concluye que esta terapia es útil en el manejo de éstas.

- **Yu C-H, Lin H-P, Cheng S-J, Sun A, Chen H-M. Cryotherapy for oral precancers and cancers. J Formos Med Assoc . 2014 May; 113(5):272–7.**

Describe lo que es la crioterapia y expone las técnicas empleadas actualmente con mayor frecuencia. Analiza y compara la eficacia de éstas, la posible aplicación para el tratamiento de hiperplasias y carcinomas verrucosos orales, su implicación en el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas, y los efectos de la combinación de crioterapia y otras modalidades de tratamiento. Concluye que mediante la selección cuidadosa de pacientes, la crioterapia es un procedimiento con varias ventajas y efectivo para ciertas lesiones benignas y precancerosas de la mucosa oral.

- **Kawczyk-Krupka A. y cols. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012 Jun; 9(2):148–55.**

Es un estudio clínico que compara la efectividad de la crioterapia y la terapia fotodinámica para el tratamiento de la leucoplasia oral, mediante la realización de ambos tratamientos en dos grupos de 48 y 35 personas respectivamente. Compara también las ventajas e inconvenientes de cada uno de los tratamientos tanto clínicos e histológicos, como subjetivos expresados por los pacientes. Observó una remisión completa en un 72,9% de los pacientes tratados con la TFD y un 89,2% en el grupo tratado con crioterapia. Concluye que ambas son terapias efectivas para las leucoplasias.

- **Jin X. y cols. Thalidomide: features and potential significance in oral precancerous conditions and oral cancer. J Oral Pathol Med. 2013 May; 42(5):355–62.**

Es una revisión que resume las características y la factibilidad de la talidomida en la prevención del desarrollo del cáncer y el precáncer, con la intención de llamar la atención a los investigadores sobre las potenciales aplicaciones de este fármaco. En los resultados de los estudios revisados se ve que este fármaco es útil para el manejo de las lesiones premalignas orales, aunque se requiere una investigación más exhaustiva para obtener la suficiente evidencia científica que respalde esta afirmación.

- **Foy J-P, Bertolus C, William WN, Saintigny P. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention. Otolaryngol Clin North Am. 2013 Aug; 46(4):579–97.**

Define los diferentes tipos de prevención para el carcinoma oral de células escamosas y cómo se realizan. Define el concepto de quimioprevención y revisa la utilidad de los retinoides con ese fin para la leucoplasia oral en estudios anteriores. También ofrece una revisión del resto de agentes quimiopreventivos. Concluye que, aunque estos agentes no han sido efectivos para el tratamiento, sí han sido útiles para descubrir biomarcadores del riesgo de progresión de la enfermedad.

- **William WN. Oral premalignant lesions: any progress with systemic therapies? Curr Opin Oncol. 2012 May; 24(3):205–10.**

Es una revisión realizada con el fin de discutir los avances recientes en la predicción del riesgo de cáncer oral, y en los agentes que han sido o están siendo actualmente probados en estudios clínicos para prevenir y tratar las lesiones premalignas orales y el cáncer. Concluye que aún no se ha desarrollado una terapia sistémica estándar para los pacientes con este tipo de condiciones, aunque la integración de los biomarcadores de riesgo de cáncer en los estudios clínicos, proporcionaría un enfoque prometedor en las investigaciones sobre la quimioprevención para el cáncer.

DISCUSIÓN

Las nuevas tendencias para el tratamiento de la leucoplasia van a ser discutidas teniendo en cuenta los resultados de las revisiones y los diferentes estudios clínicos realizados hasta el momento.

CIRUGÍA

Holmstrup no encontró evidencia de que el tratamiento quirúrgico protegiera contra el desarrollo de cáncer, y reportó que las intervenciones quirúrgicas no parecen prevenir de la transformación maligna de las lesiones premalignas orales). López-Jornet encuentra que la historia de las leucoplasias orales puede ser independiente del tratamiento recibido. Aun así, recomienda la realización de un estudio detallado y un tratamiento activo de las lesiones de alto riesgo. En el estudio, tanto la técnica de escisión mediante bisturí frío, como la técnica con láser CO₂ han sido satisfactorias, aunque el grupo estudiado ha sido pequeño y el periodo de seguimiento corto (17).

En cuanto a la técnica empleada, López-Jornet compara en su estudio dos grupos de pacientes tratados uno con cirugía convencional con bisturí frío, y el otro con láser CO₂. En ambos fueron evaluados la tumefacción y el dolor postoperatorio. Encontró que el láser de CO₂ causó un dolor y una tumefacción mínimos, lo que sugiere que puede ser un método alternativo a la cirugía convencional en el tratamiento de pacientes con leucoplasia oral.

Según un estudio de Deppe en el que probaba láseres con lesiones premalignas orales, todos los pacientes se recuperaron correctamente tras la cirugía y no hubieron complicaciones con respecto al sangrado (18).

Huang también coincide en que la escisión superficial de lesiones de la mucosa oral con el láser CO₂ es segura, con un tiempo de operación más corto y un sangrado reducido. Permite una visión clara del alcance de los tejidos enfermos de la pieza quirúrgica.

Solo dos de los 73 pacientes seguidos en el estudio mostraron recidivas de las lesiones en la reevaluación tras 10 años de la cirugía (seguidos durante entre 1 y 24 meses). Fueron tratados de nuevo con el láser CO₂ y no volvieron a mostrar recidivas. Según este estudio, los autores afirman que el uso de láser CO₂ para la ablación de las lesiones premalignas orales puede prevenir de manera efectiva las recurrencias de las lesiones y que el láser puede ser usado para el tratamiento de las patologías vasculares de la mucosa oral (19).

TERAPIA FOTODINÁMICA

Pietruska y cols., diseñaron un estudio cuyo fin es la evaluación clínica de la eficacia de la terapia fotodinámica en el tratamiento de lesiones leucoplásicas orales. 23 pacientes entre 21 y 79 años de edad fueron incluidos en el estudio. 44 leucoplasias homogéneas fueron clínica e histológicamente diagnosticadas (20).

Los resultados fueron una reducción significativa (de media un 53,8%) de las lesiones leucoplásicas: 12 completamente curadas (27,27%), 22 parcialmente curadas (50%) y 10 sin cambios (22,73%). No hubo efectos secundarios durante la terapia. Un buen factor predictivo de la efectividad del fármaco es la preservación de una cantidad óptima de gel en la superficie de la lesión, así como un tiempo adecuado de penetración en el tejido. Además, los pacientes de terapia fotodinámica no necesitaron consumir ningún tipo de analgésicos o anestésicos, por lo que puede ser recomendada en pacientes de avanzada edad o pacientes con lesiones múltiples. Otros autores reportaron síntomas durante el tratamiento, incluyendo sensibilidad, hinchazón, dolor, sensación de quemazón, alteración del sabor, ulceración y pérdida de sensibilidad (20).

Vohra y cols., afirman en su revisión que las estrategias no quirúrgicas de manejo de lesiones premalignas orales (como la aplicación tópica de fármacos) pueden ser exitosas a corto plazo, ya que se han visto altos ratios de recurrencia en las resecciones quirúrgicas. Además, también ha sido reportado que las cirugías aumentan la morbilidad y la formación de tejido cicatricial.

En esta revisión los estudios investigados coinciden en que entre el 27 y el 100% de las lesiones premalignas orales mostraron una remisión completa con la terapia fotodinámica; una respuesta parcial fue reportada en un 5-50% de las lesiones; y un 0-25% de las lesiones no mostraron respuesta a la TFD.

Las tasas de recurrencia se encuentran entre el 0 y el 36%. Las tasas de recurrencia en fumadores después de la terapia fueron del 19-27%. La conclusión es que la terapia fotodinámica es un tratamiento útil en el manejo de lesiones premalignas. Sin embargo, otros factores contributivos como el tamaño de la lesión, el potencial displásico, la consistencia y los hábitos tabáquicos y alcohólicos son significativos en el éxito de la TFD (21).

Jerjes y cols., realizaron un estudio prospectivo de 147 pacientes consecutivos con lesiones potencialmente malignas orales tratados con iluminación superficial usando 5-ALA o mTHPC como fotosensibilizante. Los pacientes tuvieron un seguimiento de aproximadamente 7,3 años de media. Se identificaron leucoplasias homogéneas en 55 pacientes, leuco no homogéneas en 73 pacientes y 19 con eritroplasias. Displasias moderadas fueron encontradas en 33 pacientes, mientras que 63 sufrían displasias severas y 32 tenían diagnóstico histológico de carcinoma in situ. 119 de los 147 pacientes (81%) tuvieron una remisión completa de las lesiones.

Con estos datos clínicos, el artículo concluye que la TFD con 5-ALA y/o mTHPC ofrece una alternativa efectiva en el tratamiento de desórdenes potencialmente malignos de la mucosa oral. 126 pacientes (85,7%) reportaron dolor leve-moderado en la zona de tratamiento. 22 pacientes (15%) reportaron leve-moderada fotosensibilidad de la piel.

El ratio de recurrencias fue de un 11,6% y no estuvo asociado a la localización o la severidad de la displasia epitelial. En 11 pacientes se observó transformación maligna, en lesiones localizadas en la lengua y el suelo de la boca. En el estudio creen que pueden obtenerse mayores ratios de remisión con el uso de la TFD.

Los resultados de este estudio son comparables con los obtenidos mediante otros tipos de tratamientos para este tipo de lesiones, pero los riesgos de cicatrices, pérdida de volumen y daño a los nervios son mucho menores con esta técnica.

Actualmente no hay evidencia suficiente para sugerir que reduzca las tasas de recurrencia o de transformación maligna más que los tratamientos convencionales con cirugía o laser (13).

Según Green y cols., ha sido demostrado que con la terapia fotodinámica el 90% de las lesiones orales han mostrado una remisión completa con una elevada satisfacción para los pacientes (11).

CRIOTERAPIA

Varios autores estudiaron el uso del sistema cerrado en leucoplasias orales: Sako y cols. trataron LO en 60 pacientes y todas mostraron regresión completa tras 1-5 aplicaciones. Leopard trató 40 LO en 3 años y sólo dos de larga evolución y extensas no mostraron respuesta. Bekke y Baart usaron esta técnica en 35 LO y todas mostraron una remisión completa tras 1-4 sesiones. Kawczyk-Krupa y cols. usaron este tipo de terapia en 37 pacientes, con una respuesta completa en 33 (89,2%) y recurrencias en 9 (24,3%).

Otros autores vieron la efectividad del tratamiento de las leucoplasias con el sistema abierto: Yeh usó el bastoncillo de algodón para tratar 102 lesiones incluyendo 25 leucoplasias. Demostró que lesiones pequeñas y superficiales alcanzaron una remisión completa tras una sesión, pero lesiones extensas y profundas necesitaron hasta 4 sesiones.

El estudio de Yu y cols. usó esta técnica del bastoncillo en 60 LO y encontró la remisión completa tras 6,3 sesiones de media. Con un instrumento específico (Cryogun) trataron otras 60 LO y todas remitieron a las 3,1 sesiones, lo que demuestra que el uso de cryogun es más efectivo que el bastoncillo (14).

COMPARACIÓN DE LA CRIOTERAPIA CON LA TERAPIA FOTODINÁMICA (TFD)

El procedimiento que se hizo en el estudio de Kawczyk-Krupka y cols. fue congelar las lesiones con una sonda de contacto y nitrógeno líquido a $-89\text{ }^{\circ}\text{C}$. En este estudio se trató con TFD a un grupo de 48 pacientes con leucoplasia oral y a otro de 37 pacientes con crioterapia. En el primer grupo se vio una remisión completa en 35 pacientes (72,9%), con 13 recurrencias (27,1%) a lo largo de 6 meses de seguimiento. En el segundo grupo, la remisión completa se dio en 33 pacientes (89,2%), con recurrencias en 9 pacientes (24,3%).

Los tiempos de curación fueron aproximadamente de 2 semanas, con un máximo de 3 semanas, dependiendo de la salud general del paciente y de la eliminación de los factores irritativos locales. El dolor manifestado por los pacientes tras la crioterapia fue significativamente mayor que el padecido tras la terapia fotodinámica, El tiempo de tratamiento en la TFD fue significativamente mayor que en la crioterapia, el número de procedimientos llevados a cabo para el grupo de TFD fue mayor que los de la crioterapia y el número de efectos adversos fueron significativamente menores en la TFD. Algunos autores declaran que la TFD, da mejores resultados estéticos y también es mejor tolerada por los pacientes (22).

El análisis de los dos grupos reveló que no hay diferencias significativas en los resultados postoperatorios de ambos procedimientos. Sin embargo, la TFD ofrece la posibilidad de tratar lesiones multifocales en una sola sesión, mientras que la crioterapia requiere de varias sesiones (22).

LICOPENO

Nagao y cols. estudiaron a 48 pacientes con leucoplasia oral para investigar la asociación entre ésta y los niveles de micronutrientes en el suero. Los niveles de licopeno y β -caroteno en el suero de los pacientes eran significativamente menores que en los del grupo control.

Los autores sugirieron que un incremento en los niveles de ambos micronutrientes podrían proteger a los pacientes contra la aparición de las lesiones.

Gupta y cols. usaron un cuestionario de frecuencia de comidas para estimar la relación entre la ingesta de nutrientes con respecto a la prevalencia de la leucoplasia oral. Observaron que el consumo de tomate aportaba el efecto protector más intenso contra la leucoplasia frente al resto de factores dietéticos. Hiherto evaluó la eficacia del licopeno en la remisión de la leucoplasia oral. 58 pacientes con leucoplasia oral fueron sometidos al estudio.

Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos y recibieron 8 mg (grupo A), 4 mg (grupo B), o placebo (grupo C) respectivamente. La terapia fue instaurada durante 3 meses y los sujetos fueron seguidos durante dos meses adicionales.

Las conclusiones clínicas fueron de una reducción del 80% de las lesiones en el grupo A, 66,25% en el B y 12,5% en el C. La evaluación histológica mostró resultados similares. Los efectos observados sugieren que el licopeno puede ser usado de manera efectiva para el manejo de la leucoplasia oral. Sin embargo, más estudios son necesarios.

Los estudios clínicos preliminares en humanos han mostrado efectos terapéuticos potenciales del licopeno en las lesiones precancerosas. Asimismo, la evidencia acumulada de los estudios epidemiológicos y los experimentos *in vitro* e *in vivo* sugieren que el licopeno es un prometedor agente anticarcinogénico para el cáncer oral.

No obstante, siguen habiendo algunos problemas. Primeramente, en los estudios epidemiológicos y prospectivos a corto plazo, no está claro que las reducciones aparentes en el riesgo de enfermedad resulten de la ingesta del licopeno solo o del tomate. En segundo lugar, los datos experimentales siguen siendo limitados para comprender los mecanismos involucrados en los efectos terapéuticos del licopeno para estas patologías.

Por último, el número de estudios epidemiológicos actuales y su tamaño de muestra son demasiado pequeños para apoyar firmemente la asociación entre el licopeno y la reducción de riesgo de patología oral. Más estudios mecanísticos y estudios epidemiológicos rigurosamente diseñados siguen siendo necesarios(15).

TALIDOMIDA

Wu y cols. hicieron un estudio a doble ciego para investigar la eficacia y la seguridad a corto plazo del uso de talidomida tópica en el tratamiento de LPO. Tras un mes de administración de pasta de talidomida al 1%, 24 pacientes (66,7%) se curaron de manera completa. Sólo dos pacientes expresaron discomfort con el tratamiento. Se concluyó que la talidomida parece igual de efectiva que la dexametasona para el tratamiento de LPO erosivo. La administración sistémica por vía oral de talidomida también es efectiva.

Macario-Barrel y cols. evaluaron la utilidad de la talidomida en 6 pacientes con LPO erosivo severo, que eran resistentes a altas dosis de corticoides. Tras evaluaciones posteriores, los investigadores consideraron la talidomida como el medio más eficaz en el tratamiento de LPO erosivo severo resistente a corticoides.

Recientemente, se ha demostrado su efecto anticarcinogénico durante el desarrollo del cáncer oral en base a datos experimentales *in vitro* e *in vivo*.

Yang y cols. llevaron a cabo un experimento en el que comparaba el efecto quimiopreventivo de la talidomida en cánceres orales inducidos en hamsters. En comparación con el grupo control, la talidomida provocó un descenso significativo en la incidencia del COCE de un 57,9% a un 11,8%.

La evidencia proveniente de experimentos *in vitro* e *in vivo* que demuestra que la talidomida es un potencial agente para el tratamiento del cáncer oral. Hasta ahora, ningún estudio clínico ha demostrado el efecto de la talidomida administrada sola o en combinación con otros quimioterapicos en e tratamiento del cáncer oral.

No se puede asegurar que la talidomida tenga un efecto terapéutico en el cáncer oral porque los datos in vitro no pueden ser utilizados sin estudios en humanos. Aun así, los experimentos nos han dado la pista de su potencial anticancer, que debería tenerse en cuenta por más investigadores y confirmados por más estudios.

Sin embargo, existen algunos problemas que requieren una investigación más exhaustiva: Primero, el número y el tamaño de las muestras de los estudios clínicos actualmente son demasiado pequeños; Segundo, es bien conocido que el uso de la talidomida ha sido obstaculizado por sus efectos teratogénicos. Otros efectos adversos son somnolencia, neuropatía periférica, mareos, neutropenia, estreñimiento y reacciones de hipersensibilidad. Deben hacerse más estudios para conocer los niveles y el tiempo tolerables de administración. Tercero, los mecanismos que provocan los efectos terapéuticos del fármaco, así como la combinación de fármacos para las patologías orales discutidas anteriormente siguen sin conocerse.

Son indispensables más datos experimentales y estudios clínicos diseñados con precisión para estudiar la función de la talidomida en el manejo de lesiones premalignas y el cáncer oral (16).

RETINOIDES

En 1986, Hong y cols. realizaron el primer estudio con ácido 13-cis retinoico (13cRA) a dosis elevadas (1-2 mg/kg/día durante 3 meses). La mejoría clínica e histológica se observó en un 67% y en un 54% en los grupos en que usaron los retinoides. No obstante, los efectos adversos mucocutáneos y la hipertrigliceridemia fueron frecuentes y severos, y requirieron reducciones en la dosis en la mitad de los pacientes. Además, más de la mitad de los pacientes experimentaron una recidiva de las lesiones tras 3 meses del final del tratamiento (4,8).

Lippman y cols. condujeron un estudio del mantenimiento tras la terapia con retinoides. Tras el tratamiento con 13cRA a dosis similares al anterior estudio, siguieron administrando a los pacientes unas dosis menores de 13cRA (0,5 mg/kg/día) durante 9 meses. Al igual que en el otro estudio, un 55% y un 43% de los pacientes tuvieron una remisión clínica e histológica de sus lesiones tras la terapia inicial.

Tras la fase de mantenimiento se observó una mayor remisión clínica, y la severidad de los efectos adversos fue menor durante esta fase. Aun así, esto no se correlacionaba con una disminución de la aparición de carcinomas orales de células escamosas, lo que hace cuestionarse si la remisión clínica de las lesiones es un resultado válido en este tipo de estudios(8).

CONCLUSIONES

1. Según los resultados de los artículos revisados, la terapia fotodinámica es efectiva para el manejo de la leucoplasia, aunque faltan más estudios para recomendar su uso cotidiano.
2. El licopeno es un tratamiento anticarcinogénico prometedor, aunque sigue faltando evidencia científica debido al poco tiempo de seguimiento y a los tamaños de muestra demasiado pequeños.
3. La evidencia proveniente de los experimentos *in vitro* e *in vivo* demuestra que la talidomida es un potencial agente terapéutico para las lesiones potencialmente malignas.
4. Son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado en el tiempo, para que sea demostrada científicamente la efectividad de estos tratamientos.
5. A tenor de los resultados de los estudios revisados, no se puede asegurar que ninguno de los tratamientos disponibles actualmente puedan prevenir la transformación maligna de la leucoplasia a medio y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia: recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimics. *Head Neck*. 2014 Nov ;36(11):1662–8.
2. 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*. 2013 Nov;20(6):416–23.
3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575–80.
4. William WN. Oral premalignant lesions: any progress with systemic therapies? *Curr Opin Oncol*. 2012 May;24(3):205–10.
5. Neville BW, Day T a. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195–215.
6. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. Jan;45(4-5):317–23.
7. Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin cases*. 2014;2:866–72.
8. Foy J-P, Bertolus C, William WN, Saintigny P. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013 Aug;46(4):579–97.
9. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):503–15.
10. Balasundaram I, Payne KFB, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J Oral Pathol Med*. 2014 Apr ;43(4):239–44.
11. Green B, Cobb ARM, Hopper C. Photodynamic therapy in the management of lesions of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jun;51(4):283–7.
12. Wong SJ, Campbell B, Massey B, Lynch DP, Cohen EEW, Blair E, et al. A phase I trial of aminolevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2013 Sep;49(9):970–6.
13. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Mosse CA, Akram S, Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. *Lasers Surg Med*. 2011 Mar;43(3):192–9.

14. Yu C-H, Lin H-P, Cheng S-J, Sun A, Chen H-M. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *J Formos Med Assoc.* 2014 May;113(5):272–7.
15. Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, et al. Lycopene: features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med.* 2011 May;40(5):361–8.
16. Jin X, Lu S, Xing X, Wang L, Mu D, He M, et al. Thalidomide: features and potential significance in oral precancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2013 May;42(5):355–62.
17. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized clinical trial. *Med oral, Patol oral y cirugía bucal.* 2013 Jan;18(1):e38–44.
18. Deppe H, Mücke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Hölzle F. Different CO₂ laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. *Lasers Med Sci.* 2012 Jan ;27(1):59–63.
19. Huang Z, Wang Y, Liang Q, Zhang L, Zhang D, Chen W. The application of a carbon dioxide laser in the treatment of superficial oral mucosal lesions. *J Craniofac Surg.* 2015 May;26(3):e277–9.
20. Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolińska E, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Mar;11(1):34–40.
21. Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MIA, Ahmed A, Warnakulasuriya S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015 Mar;12(1):150–9.
22. Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2012 Jun ;9(2):148–55.