



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TRATAMIENTO DE LAS LEUCOPLASIAS ORALES
MEDIANTE EL LASER DE DIÓXIDO DE CARBONO**

Alfonso Mogedas Vegara

**TESIS DOCOTORAL
Departament de Cirugía
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2016**



Memoria de tesis presentada por Alfonso Mogedas Vegara para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona, realizada bajo la dirección del Dr. Manel Armengol Carrasco, el Dr. Eduardo Chimenos Küstner y la Dra. Coro Bescós Atín.

Doctorando: Alfonso Mogedas Vegara

Director: Manel Armengol Carrasco, Eduardo Chimenos Küstner, Coro Bescós Atín.

Tutor: Manel Armengol Carrasco

Investigador colaborador: Juan Antonio Hueto Madrid

Barcelona, 2016

Los directores de la Tesis Doctoral, Dr. Manel Armengol Carrasco, Dr. Eduardo Chimenos Küstner y Dra. Coro Bescós Atín; certifican que el trabajo presentado por Alfonso Mogedas Vegara y titulado “TRATAMIENTO DE LAS LEUCOPLASIAS ORALES MEDIANTE EL LASER DE DIOXIDO DE CARBONO” cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentado en el Tribunal legalmente constituido, según las normas vigentes en el Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr. Manel Armengol Carrasco

Dra. Coro Bescós Atín

Dr. Eduardo Chimenos Küstner

Alfonso Mogedas Vegara

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a los que se lo debo todo.

A Eugènia, por animarme en los momentos más duros de la tesis. Cuando las cosas no salían tu siempre estabas ahí para ayudarme.

Mis más sinceros agradecimientos a mis tutores. Lo habéis hecho todo más fácil.

A la Dra. Bescós, por su apoyo y cooperación incondicional.

Al Dr. Chimenos, quien inició toda esta aventura y me guió el camino a seguir.

Al Dr. Armengol, por su paciencia y dedicación.

Al Dr. Hueto, por haber aportado su experiencia y su buen saber hacer.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Para la presentación de esta tesis doctoral se ha optado por la realización de un compendio de publicaciones que han sido publicadas en la revista europea de cirugía oral y maxilofacial (Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery).

Al Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery se le ha reconocido en 2014 un Impact Factor (IF) de 2,933 y según el Journal Citation Reports (JCR) se encuentra en el primer cuartil tanto del campo de Surgery (38/198) como de Dentistry, oral surgery and medicine (11/88).

Los resultados obtenidos en estos estudios se han dado a conocer en el congreso nacional y el internacional de cirugía oral y maxilofacial.

Publicaciones en revistas indexadas

1) Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The Treatment of oral leukoplakia with the CO₂ laser: A retrospective study of 65 patients. J Craniomaxillofac Surg, 2015;43:667-81.

2) Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbón dioxide laser: A systematic review of the literature. J Craniomaxillofac Surg, 2016;44:331-6.

Comunicaciones orales en congresos de la especialidad

1) Tratamiento de las lesiones leucoplásicas mediante el láser de dióxido de carbono. Hueto-Madrid JA, Mogedas-Vegara A. Congreso nacional de cirugía oral y maxilofacial. Palma de Mallorca. Junio 2014.

2) The treatment of oral leukoplakia with the CO₂ laser: A retrospective study of 65 patients. Hueto-Madrid JA, Mogedas-Vegara A. Congreso internacional de cirugía oral y maxilofacial. Octubre 2015.

FINANCIACIÓN

La realización de este trabajo de tesis Doctoral no ha recibido ningún tipo de financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflictos de intereses

Abreviaturas

CO₂: Dióxido de carbono

COCE: Carcinoma oral de células escamosas

EBV: Virus Epstein Bar

DFS: Disease-free survival

HPV: Virus del papiloma humano

LO: Leucoplasia oral/ leucoplasias orales

OMS: Organización Mundial de la Salud

Nd:YAG: Neodymium:yttrium-aluminium garnet

KTP: Potassium-titanyl-phosphate

RS: Revisión sistemática

ÍNDICE

Agradecimientos.....	4
Producción científica.....	5
Financiación y conflicto de intereses.....	6
Abreviaturas.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Leucoplasias orales	
1.2 Láser de dióxido de carbono	
2. JUSTIFICACIÓN DE TESIS Y DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS.....	16
3. OBJETIVOS.....	18
4. PUBLICACIONES.....	19
• Resumen de Material , método y resultados de cada publicación	
5. DISCUSIÓN.....	46
6. LIMITACIONES.....	52
7. CONTROVERSIAS.....	54
8. CONCLUSIONES.....	55
9. BIBLIOGRAFÍA.....	56

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Leucoplasias orales

La palabra leucoplasia deriva de las palabras griegas “leucos” que significa blanco y “plakia”, que significa placa y fue por primera vez acuñado en 1877 por el dermatólogo Erns Schwimmer para describir placas blancas a nivel de la mucosa oral (1).

A lo largo de la historia, el término ha ido evolucionando y ha sufrido múltiples modificaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1978 la caracteriza como “un parche o placa blanca que no puede ser caracterizada clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad” (ICD702)(2).

En 1994, durante el simposio internacional de lesiones orales que tuvo lugar en Uppsala, quedó definida como “una mancha predominantemente blanca, que no se puede caracterizar como otra lesión ni clínica ni histopatológicamente y que tiene tendencia a la transformación maligna” (3).

En el año 2005 la OMS añade a esta el adjetivo de “lesiones potencialmente malignas” y en el año 2007 Warnakulasuriya establece la definición que se ha mantenido hasta la actualidad como placas predominantemente blancas, de comportamiento cuestionable, habiendo excluido clínica e histopatológicamente otra enfermedad de apariencia blanquecina o algún desorden que no implique un aumento de riesgo de cáncer (4).

La prevalencia de las leucoplasias orales (LO) ha sido estudiada en múltiples poblaciones, encontrando tasas muy variables. En la revisión sistemática sobre prevalencia realizada por Petti y publicada en el año 2003 se estima aproximadamente en un 2% (5) y estos datos son muy similares a los obtenidos en la revisión sistemática para Cochrane realizada por Giovanni Lodi y actualizada en 2006 (6). La prevalencia aumenta con la edad y parece afectar en mayor medida a los hombres(7).

Etiología

La etiología de la LO es multifactorial y el factor de riesgo que en mayor medida se ha relacionado con su aparición es el tabaco. Aproximadamente un 80% de los pacientes que presentan LO son fumadores (8-9).

El alcohol actúa como un factor de riesgo independiente y no existe relación con el tipo de bebida ni con el patrón de consumo y el desarrollo de las LO (10).

Actualmente no se dispone de datos concluyentes sobre el papel que pueden tener las infecciones por *Candida albicans*, el virus del papiloma humano (HPV) y otros agentes como el Virus Epstein Bar (VEB), por lo que su transcendencia en la etiología de las leucoplasias es controvertida. De igual modo es discutido que otros factores como la diabetes, el índice de masa corporal y la toma de frutas y verduras puedan estar relacionados con su desarrollo (11-13).

Clínica, diagnóstico e histopatología

Las LO son máculas blanquecinas, frecuentemente asintomáticas, que pueden localizarse en toda la mucosa oral y en el labio. Su aspecto es muy variable y por ello se suelen clasificar en dos grandes grupos: las LO homogéneas y las LO no homogéneas. Las primeras son finas, planas, presentan un color uniforme y son más frecuentes. Las LO no homogéneas, por el contrario, suelen presentar irregularidades y se pueden subdividir a su vez en formas verrucosas, nodulares, eritroleucoplasias y leucoplasia verrucosa proliferativa (14).

Se pueden emplear diferentes niveles de certeza a la hora de acuñar el término leucoplasia (factor C), como un concepto basado solamente en la clínica (C1-C2) o un concepto clinicopatológico (C3-C4) (15).

C1	Evidencia en una única visita mediante inspección y palpación (diagnóstico clínico provisional)
C2	Evidencia obtenida mediante la eliminación de los factores etiológicos (diagnóstico clínico definitivo)
C3	Como C2, pero añadiendo biopsia incisional (diagnóstico histopatológico provisional)

C4	Evidencia tras la escisión y el examen histológico de la muestra (diagnóstico histopatológico definitivo)
----	---

La biopsia incisional con bisturí y el examen histopatológico constituyen el *gold standard* en el diagnóstico (16).

A los pacientes que presenten lesiones sospechosas de LO se les debe realizar una historia clínica y una exploración de toda la cavidad oral. Se deberá llevar especial atención en detectar posibles factores irritantes como el tabaco, el alcohol, determinados colutorios o a las prótesis dentales mal ajustadas. Se debe intentar eliminar todas las posibles causas y realizar un control transcurridas 2-4 semanas para volver a reevaluar las lesiones. Si estas persisten se recomienda la realización de una biopsia incisional de la lesión.

Las LO se pueden clasificar histopatológicamente en 5 estadios, según la clasificación de la OMS de 2005 (17).

1	Hiperplasia escamosa	Puede localizarse en la capa espinosa (acantosis) y /o en la capa de basal o parabasal (hiperplasia de células basales); la arquitectura muestra una estratificación regular sin atipia celular.
2	Displasia leve	Las alteraciones arquitectónicas se limitan al tercio inferior del epitelio y se acompañan por atipia citológica.
3	Displasia moderada	Las alteraciones arquitectónicas se extienden al tercio medio del epitelio; si se aprecia un grado alto de atipia citológica se puede plantear aumentar el estadio.
4	Displasia severa	Las alteraciones arquitectónicas alcanzan más de dos tercios del epitelio; si se aprecian alteraciones en la arquitectura del tercio medio, pero con un grado elevado de atipia, se puede plantear pasar de estadio moderado a severo.
5	Carcinoma <i>in situ</i>	Alteraciones de espesor completo o casi completo en las capas celulares viables, acompañado de marcada atipia citológica

Los criterios empleados por la OMS para el diagnóstico de displasia son los siguientes:

- Estratificación irregular del epitelio.
- Pérdida de polaridad de las células basales
- Crestas epiteliales interpapilares en forma de gotas.
- Incremento de figuras mitóticas y mitosis en la mitad superficial del epitelio.
- Queratinización de células aisladas.
- Alteraciones en la forma y el tamaño nuclear.
- Alteraciones en la forma y el tamaño celular.
- Incremento del ratio núcleo/citoplasma.
- Núcleos agrandados.
- Nucléolos agrandados.
- Hiperchromatismo nuclear.
- Figuras mitóticas atípicas.

El diagnóstico diferencial se establece predominantemente con entidades como el liquen plano, el lupus eritematoso, las candidiasis orales, la lengua geográfica, la leucoplasia vellosa, las quemaduras químicas, las lesiones traumáticas, el nevus blanco esponjoso, las lesiones papilomatosas y las lesiones sifilíticas.

Tratamiento

El manejo clínico de las LO es complejo y a lo largo de los años se han ido proponiendo un amplio abanico de tratamientos para intentar controlarlas. Éstos engloban desde la simple observación hasta la completa resección quirúrgica con márgenes de seguridad de la lesión.

La importancia del tratamiento radica en que son lesiones potencialmente malignas, que pueden degenerar a un carcinoma oral de células escamosas (COCE) y son difíciles de controlar debido a sus altas tasas de recidiva.

Los tratamientos más empleados son: la cirugía, la electrocirugía, la criocirugía, el uso de agentes tópicos como la bleomicina y la vitamina A, o sistémicos como la vitamina A, los beta-carotenos, los licopenos y los retinoides, la terapia fotodinámica y el láser.

En la actualidad los tratamientos tópicos y sistémicos se relacionan con mayores tasas de recidiva y de transformación maligna, a la vez que pueden presentar efectos secundarios importantes, con lo que su uso parece más limitado (18). Por el contrario, las publicaciones revisadas indican que la cirugía y el láser son los que proporcionan un mayor control de la enfermedad. Se deben tener en cuenta dos premisas importantes a la hora de evaluar estos tratamientos. Por un lado, actualmente no existen ensayos clínicos randomizados que comparen la efectividad en prevenir la transformación maligna y las recidivas entre los distintos tratamientos y además, por ahora, no se ha demostrado que ningún tratamiento evite la degeneración maligna de las LO, aunque sí que parece recomendable tratar las LO, presenten o no displasia (6,7,15,16,18-24).

La tasa anual de transformación maligna de las LO se estima del 2-3%, pudiendo degenerar a un carcinoma escamoso de cabeza y cuello, que ocupa el sexto cáncer en frecuencia a nivel mundial y es considerado como un importante problema de salud pública, debido a su mal pronóstico y alta tasa de mortalidad y morbilidad (15).

La detección precoz de estas lesiones intraorales incrementan las tasas de supervivencia; por esta razón, un tratamiento precoz y poco invasivo, con bajas tasas de recurrencia, sería el indicado para estos pacientes (24-26).

1.2 Laser de dióxido de carbono

El láser de CO₂ lo inventó Patel en 1963, pero no fue hasta 1978 que Ben-Bassat describió su uso para el tratamiento de lesiones intraorales. Desde entonces, numerosos estudios han descrito las ventajas y efectividad, no solo para el tratamiento de las lesiones intraorales, sino también para lesiones maxilofaciales y de la región anatómica de la cabeza y el cuello (20,22,25).

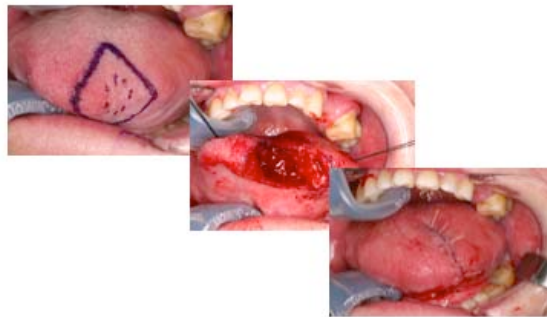
Posee una luz que se encuentra dentro del espectro infrarrojo y una longitud de onda de 10.600nm. Ello favorece una buena absorción por parte del agua intra y extracelular, lo que ocasiona un rápido calentamiento de las zonas tratadas, provocando daño térmico, que en teoría sella los vasos linfáticos y sanguíneos (27).

Permite realizar vaporización o escisión de las lesiones. La vaporización se prefiere para lesiones de gran tamaño y superficiales. Las lesiones de pequeño tamaño se pueden tratar con cualquiera de las dos técnicas, pero para las lesiones grandes o múltiples se prefiere la vaporización, para evitar retracciones, problemas funcionales y minimizar el dolor postoperatorio (20,21,24,25). También se ha empleado el láser de CO₂ para la escisión de carcinomas escamosos de pequeño tamaño (T1/T2), obteniendo resultados equiparables a la cirugía (28).

Vaporización



Escisión



El láser de CO₂, en comparación con los demás tratamientos, presenta varias ventajas. Por un lado, es un instrumento rápido y preciso y permite una buena coagulación del campo quirúrgico y un buen sellado de los vasos linfáticos de la zona. Gracias a esto se consigue que los pacientes experimenten menos dolor y edema en el postoperatorio, además de una excelente cicatrización. Además, se puede realizar de forma ambulatoria y sin la necesidad de utilizar suturas, apósitos ni injertos. Como desventajas, destaca la necesidad de un equipamiento que en ocasiones puede resultar costoso y un cirujano entrenado en su uso. Otra desventaja es que se necesita una biopsia previa antes de realizar el tratamiento, si solo se emplea la vaporización (29-37).

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS Y DE LA UNIDAD TEMÁTICA DE LA TESIS

El tratamiento de las lesiones leucoplásicas intraorales es de gran interés, ya que están consideradas como las lesiones premalignas más frecuentes de la cavidad oral. La tasa anual de malignización se estima del orden del 2-3%. La degeneración a carcinoma escamoso de la cavidad oral se asocia a unas bajas tasas de supervivencia (30-40%) a los 5 años del diagnóstico (6). La necesidad de encontrar un tratamiento que sea capaz de prevenir esta transformación maligna y a la vez tener mínimos efectos secundarios se ha convertido en el objetivo de los distintos grupos de trabajo.

Se han descrito en la bibliografía múltiples tratamientos, pero parece que la cirugía y el láser son los métodos que permiten un mejor control de las lesiones.

Actualmente continúan existiendo dudas acerca del manejo más adecuado de estas lesiones. Los estudios publicados para la realización de esta tesis doctoral abordan específicamente el tratamiento de las lesiones leucoplásicas mediante el láser de dióxido de carbono.

Se presentan dos publicaciones, en las que por un lado se realiza una puesta al día y una revisión sistemática del tema y por otro lado se aporta la experiencia del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall D´Hebron.

Publicación 1

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The Treatment of oral leukoplakia with the CO₂laser: A retrospective study of 65 patients. J Craniomaxillofac Surg, 2015;43(5):667-81.

Se presenta un estudio retrospectivo sobre el tratamiento de las lesiones leucoplásicas orales mediante el láser de dióxido de carbono en una muestra de 65 pacientes tratados en el Hospital Universitario Vall D'Hebron por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial.

Publicación 2

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbón dioxide laser: A systematic review of the literature. J Craniomaxillofac Surg, 2016;44:331-6.

Se presenta una revisión sistemática sobre el tratamiento de las lesiones leucoplásicas mediante el láser de dióxido de carbono. Esta publicación es la primera revisión sistemática publicada en la literatura al respecto.

3. OBJETIVOS

En la experiencia del Servicio de Cirugía Oral Y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall D'Hebron se pretende analizar el tratamiento de las lesiones leucoplásicas orales mediante el láser de dióxido de carbono a través de un estudio de cohortes en una muestra de 65 pacientes con el objetivo de:

- 1.- Determinar las tasas de recurrencia.
- 2.- Determinar las tasas de transformación maligna.
- 3.- Determinar la existencia posibles factores relacionados con la tasa de recurrencia y de transformación maligna.
- 4.- Cuantificar las complicaciones asociadas al procedimiento.

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el láser de dióxido de carbono en el tratamiento de las lesiones leucoplásicas orales con el fin de recopilar:

- 5.-Resultados de la técnica, determinando la tasa de recurrencia y las de transformación maligna, así como de las complicaciones asociadas.
- 6.-Analizar los posibles factores relacionados con las tasas de recurrencia y de transformación maligna.

4. PUBLICACIONES

Publicación 1

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The Treatment of oral leukoplakia with the CO₂laser: A retrospective study of 65 patients. J Craniomaxillofac Surg, 2015;43:667-81.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com

The treatment of oral leukoplakia with the CO₂ laser: A retrospective study of 65 patients



Alfonso Mogedas-Vegara ^{a,*}, Juan-Antonio Hueto-Madrid ^a, Eduardo Chimenos-Küstner ^b, Coro Bescós-Atín ^a

^a Oral and Maxillofacial Department, Vall D'Hebron University Hospital, Universidad Autónoma de Barcelona, Passeig de la Vall D'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain

^b Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Surgery Department, Universidad de Barcelona, Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet LL, Barcelona 08907, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Paper received 18 June 2014
Accepted 18 March 2015
Available online 26 March 2015

Keywords:

Oral leukoplakia
CO₂ laser
Recurrence
Malignant transformation
Potentially malignant oral disorder
Oral dysplasia

ABSTRACT

The use of CO₂ laser has become a routine procedure for the treatment of oral leukoplakia. In this retrospective study, we evaluated 65 patients with oral leukoplakia treated with CO₂ laser vaporization. The main location was the tongue (n = 21/65, 32.3%). The initial biopsy showed mild/moderate dysplasia in almost half the patients (n = 29, 44.6%) and hyperplasia without dysplasia in around a third of the patients (n = 21, 32.3%). The recurrence and malignant transformation rates were 33.8% (n = 22) and 15.4% (n = 10), respectively. The follow-up mean (standard deviation) was 15.0 (10.6) months. The procedure-related complications rate was 7.7% (n = 5). The Kaplan–Meier curves for time to recurrence showed differences only for gingiva lesions compared to tongue lesions (log rank, p = 0.032). Malignant leukoplakia transformation is independent of treatment, although it seems advisable to treat leukoplakia with or without dysplasia.

© 2015 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The World Health Organization (WHO) first defined oral leukoplakia as a white patch or plaque that could not be characterized clinically or pathologically as any other disease (Axell et al., 1996). At a workshop coordinated by the WHO in 2005, "potentially malignant disorder" was the preferred terms, with the working group agreeing that the term leukoplakia should be used to recognize "white plaques of questionable risk having excluded (other) known diseases or disorders that carry no increased risk for cancer" (Warnakulasuriya et al., 2007). Prevalence of oral leukoplakia is reported to be approximately 2% (Petti, 2003; Brouns et al., 2013a, 2013b) and the annual malignant transformation rate is estimated to be between 0.13% and 17.5% (Deppe et al., 2012; Kumar et al., 2013; Brouns et al., 2014). Leukoplakia is considered to be the most common premalignant lesion of the oral cavity; its occurrence is related to smoking, with alcohol as an independent factor. The

role played by human papilloma virus is currently unknown (Van der Waal, 2009). Risk factors associated with malignant leukoplakia transformation are: female gender, longer duration, non-smokers, location on the tongue, size >200 mm², nonhomogeneous type and presence of *Candida albicans*, or epithelial dysplasia (Van der Waal, 2009; Ho et al., 2013). Head and neck cancers are the sixth most common cancer worldwide and are considered an important public health problem because of the poor prognosis and associated high morbidity and mortality (Jerjes et al., 2011).

Incisional biopsy and histopathological examination are the gold standard in diagnosis. Early detection of oral lesions increases survival rates; hence, early and minimally invasive treatment would be indicated for those patients who would be expected to have low recurrence rates (Deppe et al., 2012; Brouns et al., 2013a; Kumar et al., 2013). Several treatments have been suggested in the literature, including surgery, electrosurgery, cryosurgery, topical agents (bleomycin, vitamin A), systemic agents (β-carotene, lycopene, retinoids), CO₂ laser and photodynamic treatment, although surgery and CO₂ laser are most frequently used. There is still no evidence that treatment prevents malignant transformation, although it seems advisable to treat oral leukoplakia with or without dysplasia (Horch et al., 1986; Chandu and Smith, 2005; Van

* Corresponding author. Carrer Enric Granados 673*1, 08008 Barcelona, Spain. Tel.: +34 636578302.
E-mail address: Alfonso.mogedas@icloud.com (A. Mogedas-Vegara).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmfs.2015.03.011>

1010-5182/© 2015 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

der Waal, 2009; Santos et al., 2010; Yang et al., 2011; Song and Franco, 2011; Brouns et al., 2014).

New technologies and improvements in oral and maxillofacial surgery and especially in laser surgery prove less invasive and more comfortable for patients. The use of CO₂ laser is becoming increasingly common in the treatment of oral leukoplakia and malignant tumours, with outcomes, advantages and disadvantages fully reported in the literature (Chandu and Smith, 2005; Escribano-Bermejos and Bascones-Martínez, 2009; Yang et al., 2011; Deppe et al., 2012; Goodson et al., 2012). CO₂ laser can be used for both excision and vaporization. For vaporization, preferred for large lesions, a prior biopsy is necessary (Chandu and Smith, 2005; Santos et al., 2010; Deppe et al., 2012; Brouns et al., 2013a, 2014). Vaporization has also been used to resect small (T1/T2) oral squamous cell carcinoma (OSCC), with results comparable to those of surgery (Jerjes et al., 2011).

We retrospectively reviewed the results for a sample of patients with oral leukoplakia treated with CO₂ laser. Our main objective was to evaluate treatment results, and our secondary objectives were to determine the recurrence and malignant transformation rates, to quantify complications associated with the procedure, and to suggest a follow-up protocol.

2. Material and methods

A total of 65 patients were treated with CO₂ laser vaporization between January 2010 and April 2013. Medical records were reviewed to evaluate demographic data, history of OSCC, location of the lesion, histological malignancy grade, complications, recurrences, and malignant transformation.

A histopathological diagnosis of leukoplakia was obtained prior to surgery on the basis of an incisional biopsy. All surgical procedures were performed under local anesthesia via local tissue infiltration with articaine hydrochloride (72.0 mg) and epinephrine (0.018 mg). A Lumenis CO₂ laser (10.6- μ m wavelength) set up in superpulse focused mode was used for vaporization (15 W). The mucosa–handpiece distance was 15–20 mm, handpiece focus length was 125 mm, laser exposure was 20 s, spot diameter was 0.3 mm, and fluence energy was 4,244 J/cm². Depending on the location of the lesion, buccal mucosa, lip, or tongue were separated using gauze. The laser was tested on a moist gauze prior to each surgery, and the mandatory special mask and glasses were worn. A high-potency vacuum device was used to aspirate the laser plume. Clinical pictures of the oral leukoplakia were taken in the operation room and during follow-up. Prescribed for postoperative care were 0.12% chlorhexidine gel and 600 mg of ibuprofen every 8 h. Follow-up examinations were performed according to our protocol on day 7 after surgery, every 3 months in the first year, every 6 months in the second year, and annually thereafter.

2.1. Statistical analysis

Demographic and clinical variables were analyzed descriptively, and categorical variables were reported as frequencies and percentages. The Shapiro–Wilks statistic was used to test the distribution of continuous variables, described as mean (standard deviation) if they followed a normal distribution or as median (interquartile range) otherwise. Kaplan–Meier curves with log-rank tests were used to assess time to recurrence and malignant transformation according to the different clinical characteristics of interest. Univariate Cox regression was used to identify risk factors for recurrence and malignant transformation, calculating the hazard ratio (HR) and establishing a 95% confidence interval (95% CI). A *p* value of less than 0.05 in these tests was considered to indicate

statistical significance. SPSS 18.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses.

3. Results

The study cohort consisted of 65 patients who underwent vaporization at our center between January 2010 and April 2013. The median follow-up was 15.0 (0.3–38.7) months. Demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. Just under half the patients were male (*n* = 32, 49.2%), patient mean age at surgery was 66.2 (13.1) years, and 15 patients (23.1%) had a history of OSCC. Primary sites were mainly identified in the tongue (*n* = 21, 32.3%) and the gingiva (*n* = 19, 29.2%). The initial biopsy showed mild/moderate dysplasia in almost half the patients (*n* = 29, 44.6%) and hyperplasia without dysplasia in around a third of patients (*n* = 21, 32.3%). Half the gingiva lesions presented no dysplasia (*n* = 10/19, 52.6%). The procedure-related complications rate was 7.7% (*n* = 5), with all complications associated with postoperative pain that required nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment.

During follow-up, 22 patients (33.8%) had a recurrence, representing an annual rate of 35.3% (95% CI = 22.1–53.4). The main characteristics of this group and potential risk factors for recurrence are summarized in Table 2. No differences were observed by gender, smoking and alcohol consumption, number of lesions, histological grade, or previous history of OSCC. Lesion location in the gingiva as opposed to the tongue was found to be a risk factor. Kaplan–Meier curves for time to recurrence (Fig. 1) showed differences only for lesion location in the gingiva compared to the tongue (log rank, *p* = 0.032).

During follow-up, 10 patients (15.4%) presented with malignant transformation, representing an annual rate of 12.3% (95% CI = 6.0–22.7). The main characteristics of this group and potential risk factors for malignant transformation are summarized in Table 3. No differences were observed by gender, smoking and alcohol consumption, number of lesions, or histological grade. Lesion location in the gingiva as opposed to the tongue a history of OSCC showed a tendency to be risk factors for malignant transformation.

Table 1
Demographic and clinical data.

	Total n (%) (n = 65)	Recurrence n (%) (n = 22)	Malignant transformation n (%) (n = 10)
Mean age (y)	66.2	66.6	66.6
Male	32 (49.2)	9 (40.9)	5 (50)
Smokers	36 (55.4)	13 (59.1)	4 (40)
Alcohol consumers	25 (38.5)	9 (40.9)	5 (50)
Leukoplakia location			
Tongue	21 (32.3)	7 (31.8)	4 (40)
Gingiva	19 (29.2)	10 (45.5)	3 (30)
Lip	5 (7.7)	2 (9.1)	–
Buccal mucosa	10 (15.4)	1 (4.5)	2 (20)
Floor of mouth	4 (6.2)	1 (4.5)	1 (10)
Retromolar trigone	3 (4.6)	1 (4.5)	–
Palate	3 (4.6)	0	–
Multiple sites	15 (23.1)	7 (31.8)	2 (20)
Dysplasia grade			
0	21 (32.3)	7 (31.8)	2 (20)
1	29 (44.6)	12 (54.5)	4 (40)
2	8 (12.3)	2 (9.1)	2 (20)
3	7 (10.8)	1 (4.5)	2 (20)
OSCC history	15 (23.1)	7 (31.8)	6 (60)
Complications	5 (7.7)	3 (13.6)	2 (20)
Re-vaporization	20 (30.8)	20 (90.9)	–
Malignant transformation	10 (15.4)	5 (22.7)	–

Table 2
Recurrence group characteristics.

Characteristic	n (%)	HR (95% CI)
Gender		
Male	9/32 (28.1)	1.00
Female	13/33 (39.4)	1.24 (0.53–2.91)
Tobacco		
Nonuse	9/29 (31.0)	1.00
Use	13/36 (36.1)	1.37 (0.59–3.21)
Alcohol		
Nonuse	13/40 (32.5)	1.00
Use	9/25 (36.0)	1.17 (0.50–2.73)
Leukoplakia location		
Other	5/25 (20.0)	–
Tongue	7/21 (33.3)	1.00
Gingiva	10/19 (52.6)	2.84 (1.07–7.54)
Multiple locations		
No	15/50 (30.0)	1.00
Yes	7/15 (46.7)	1.34 (0.54–3.29)
Dysplasia grade		
0	7/21 (33.3)	2.84 (0.73–11.01)
1	12/29 (41.4)	44.44 (0.69–8.65)
≥2	3/15 (20.0)	1.00
OSCC history		
No	15/50 (30)	1.00
Yes	7/15 (16.7)	0.74 (0.30–1.83)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Table 3
Malignant transformation group characteristics.

Characteristic	n (%)	HR (95% CI)
Gender		
Male	5/32 (15.6)	1.00
Female	5/33 (15.1)	1.52 (0.40–5.71)
Tobacco		
Nonuse	6/29 (20.6)	1.00
Use	4/36 (11.1)	0.42 (0.11–1.52)
Alcohol		
Nonuse	5/40 (12.5)	1.00
Use	5/25 (20.0)	1.77 (0.47–6.63)
Leukoplakia location		
Other	3/25 (12.0)	–
Tongue	4/21 (19.0)	1.00
Gingiva	3/19 (15.7)	1.61 (0.35–7.44)
Multiple locations		
No	8/50 (16.0)	1.00
Yes	2/15 (13.3)	0.27 (0.34–2.22)
Dysplasia grade		
0	2/21 (9.5)	0.30 (0.05–1.81)
1	4/29 (13.7)	0.33(0.78–1.4)
≥2	4/15 (26.6)	1.00
OSCC history		
No	4/50 (8)	1.00
Yes	6/15 (40%)	2.25 (0.62–8.10)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

4. Discussion

Early detection of premalignant and malignant intraoral lesions improves long-term survival rates and minimizes treatment requirements (Deppe et al., 2012; Ho et al., 2013). Diagnoses of leukoplakia can be classified according to levels of certainty (C-factor), in clinical terms (C1–C2) or in pathological terms (C3–C4). In this

study we used a C3 factor, based on evidence obtained by the elimination of suspected etiologic factors during a follow-up period of 2–4 weeks and the absence of any suspected etiological factors, complemented by incisional biopsy (Van der Waal, 2009). Although the histopathological diagnosis was made by incisional biopsy, a recent study has shown that there may be discrepancies between the results for incisional biopsy compared to excisional biopsy,

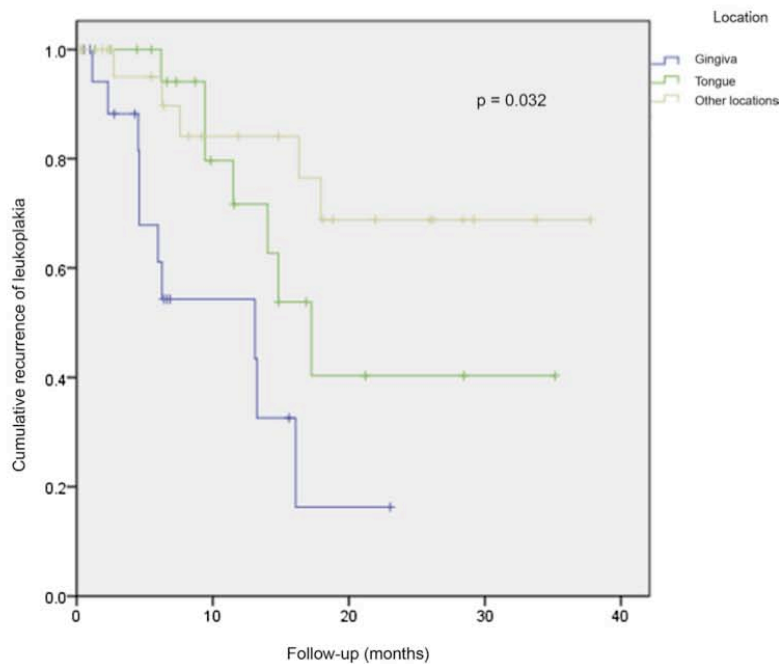


Fig. 1. Kaplan–Meier curves for time to recurrence showed differences only for the location of the lesion in the gingiva compared to the location on the tongue (log rank $p = 0.032$).

Table 4
Recurrence and malignant transformation rates.

First author, year	Patients (n)	Lesions	Recurrence	Malignant transformation	Follow-up
Brouns 2013	35	35	40%	14%	61.5 mo
Jerjes 2012	77	123	19.5%	10.4%	6.4 y
Deppe 2012	119	120	23.3%	0.83%	75 mo
Yang 2011	114	114	17.5%	11.4%	3.4 y
Van der Hem 2005	200	282	9.9%	1.1%	52 mo
Chandu 2005	43	73	28.9%	7.3%	47.2 mo
Thomson & Wylie 2002	57	55	24%	7%	4 y
Schoelch 1999	55	55	38.18%	9.09%	32 mo
Chiesa 1993	167	167	34.73%	3%	5 y
Horch 1986	50	50	22%	NA	37 mo

producing a potential underdiagnosis of dysplastic lesions by 28% and masking an OSCC diagnosis in 9% of cases (Goodson et al., 2012; Brouns et al., 2014). Differential diagnoses for white lesions of the oral cavity are candidiasis, lupus erythematosus, lichen planus, traumatic irritative lesions, aspirin-induced necrosis, syphilis, papilloma, hereditary white lesions and geographic tongue (Escribano-Bermejos and Bascones-Martínez, 2009; Brouns et al., 2013b). The most commonly reported location of leukoplakia is the lateral border of the tongue (Escribano-Bermejos and Bascones-Martínez, 2009; Brouns et al., 2013a, 2014). In our cohort, the tongue was also the most frequent location ($n = 21$, 32.3%).

Although there is no scientific evidence that any treatment prevents the onset of OSCC, it is safe to treat and successively follow up leukoplakia whether or not dysplasia is present (Chandu and Smith, 2005; Van der Waal, 2009; Santos et al., 2010; Jerjes et al., 2011; Yang et al., 2011; Goodson et al., 2012; Ho et al., 2013). Dysplasia severity is the most common risk factor associated with malignant transformation (Chandu and Smith, 2005; Goodson et al., 2012); however, we could not demonstrate this fact in our sample. No randomized trials are reported in the literature that compare surgery with CO₂ laser in terms of local recurrence and malignant transformation (Brouns et al., 2013a). The recurrence and malignant transformation rates for our sample were 33.8% and 15.4%, respectively, comparable with those found in literature (7.7%–40% for recurrences and 0.83%–14% for malignant transformation; Table 4) (Chiesa et al., 1993; Schoelch et al., 1999; Thomson, 2002; Thomson and Wylie, 2002; Chandu and Smith, 2005; Van der Hem et al., 2005; Yang et al., 2011; Deppe et al., 2012; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013a, 2014). It is currently unknown whether resection margin width is a factor in recurrence, and no molecular marker currently exists that determines this risk. No uniform criteria are available, although it is recommended to respect a few millimeters to the margin; nonetheless, it has been shown that there may be changes in the cell nucleus beyond where the leukoplakia is visible (Van der Waal, 2009; Brouns et al., 2014). Slaughter et al. first used the term “field of cancerization” in 1953 (Slaughter et al., 1953), on realizing that patients with OSCC frequently presented with premalignant lesions and often had multiple primary tumors in the upper aerodigestive tract (UADT), and hypothesized that the UADT epithelium showed a higher proportion of premalignant lesions than other tissues because of multiple genetic abnormalities in the whole tissue region

(Thomson, 2002; Thomson and Wylie, 2002; Feller and Lemmer, 2011).

In our sample of 65 patients, of 15 (23.1%) with a history of OSCC, 7 had recurrences and 6 presented with malignant transformation. For patients with a previous history of OSCC, no statistically significant differences were observed with the occurrence of recurrences, whereas a trend was evident for the case of malignant transformation (2.25 [0.62–8.10]).

Malignant transformation of leukoplakia is independent of treatment, and it seems that areas with molecular preneoplastic changes may lead to multiple lesions (Yang et al., 2011; Ho et al., 2013; Kumar et al., 2013; López-Jornet and Camacho-Alonso, 2013). Despite advances in molecular biology, there are currently no markers to predict malignant transformation of oral leukoplakia; hence, several authors recommend excision of any leukoplakia whether or not dysplasia is present (van der Waal, 2009; Ho et al., 2013; Kumar et al., 2013; Brouns et al., 2014).

Although different laser types have been used in the treatment of oral leukoplakia, including neodymium:yttrium-aluminium garnet (Nd:YAG), potassium-titanyl-phosphate (KTP) and argon lasers, the CO₂ laser is the most frequently used (Novakovic et al., 2011).

Nd:YAG lasers (wavelength 1,064 nm) are the second most popular lasers for leukoplakia vaporization and intraoral tumor excision after the CO₂ lasers. They are recommended for patients with hemorrhage risk due to their higher potency and deep penetration, but higher postoperative pain rates have been reported for Nd:YAG lasers compared with CO₂ lasers (Ishii et al., 2003). Vivek et al. (2008) reported recurrence and a malignant transformation rate of 10.71% after 3 years of follow-up of a group of 28 patients treated with Nd:YAG laser. White et al. reported a recurrence rate of 27.2% (6/22) for the YAG laser and 23.5% (4/17) for the CO₂ laser (White et al., 1998).

KTP laser penetrates deeper into the tissue (wavelength 532 nm) and is frequently used to coagulate vascular lesions. Lim et al. compared KTP laser and CO₂ laser for leukoplakia ablation, reporting recurrence rate of 25% and 39.5%, respectively, and malignant transformation rates of 13.3% and 6.6%, respectively (Ishii et al., 2003; Lim et al., 2010).

Currently there is no evidence about the possible value of follow-up. However, due to the high recurrence rate, we recommend follow-up every 3 months in the first year, every 6 months in the second year, and annually for life thereafter (Van der Waal, 2009). Clinical examination and photographs are essential to observe the evolution of lesions. New biopsies are mandatory if changes are detected on inspection or palpation (López-Jornet and Camacho-Alonso, 2013).

5. Conclusion

The use of CO₂ laser for the treatment of oral leukoplakia is a reliable, reproducible technique associated with a very low complications rate. Recurrence and malignancy rates for our cohort (33.8% and 15.4%, respectively) were similar to rates (7.7% and 40% for recurrences and 0.83% and 14% for malignancies) reported for other studies (Chiesa et al., 1993; Schoelch et al., 1999; Thomson, 2002; Thomson and Wylie, 2002; Chandu and Smith, 2005; Van der Hem et al., 2005; Yang et al., 2011; Deppe et al., 2012; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013a, 2014). We would recommend close lifelong follow-up with photographs, along with new biopsies when changes are detected. Future development of molecular markers may help to determine the risk of malignant leukoplakia transformation and to choose the best treatment.

Acknowledgments

This article is part of a PhD programme at the Universidad Autónoma de Barcelona. Ailish Maher provided language assistance with a version of this manuscript.

References

- Axel T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I: 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. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 25: 49–54, 1996
- Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I: Treatment results of CO₂ laser vaporization in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis* 19: 212–216, 2013a
- Brouns E, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, Van der Waal I: The relevance of uniform report in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Pathol Cir Bucal* 18: 19–26, 2013b
- Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I: Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis* 20: 19–24, 2014
- Chandu A, Smith ACH: The use of CO₂ laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 396–400, 2005
- Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R: Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 29B: 23–28, 1993
- 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* 27: 59–63, 2012
- Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A: Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av Odontostomatol* 25: 83–97, 2009
- Feller L, Lemmer J: Cell transformation and the evolution of a field of precancerization as it relates to oral leukoplakia. *Int J Dent* 321750, 2011
- Goodson ML, Sugden K, Kometa S, Thomson PJ: Complications following interventional laser surgery for oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg*: 50597–50600, 2012
- Ho MW, Field EZ, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN: Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 594–599, 2013
- Horch HH, Gerlach KL, Shafer HE: CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15: 19–24, 1986
- Ishii J, Fujita K, Komori T: Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 39: 759–769, 2003
- Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Moose CH, Akram S, Hopper C: Prospective evaluation of outcome after transoral CO₂ laser resection of T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 180–187, 2011
- Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Moose CA, et al: CO₂ laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci* 27: 169–179, 2012
- Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, et al: How should we manage oral leukoplakia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 377–383, 2013
- Lim B, Smith A, Chandu A: Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg* 68: 587–601, 2010
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F: Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized trial. *Med Oral Pathol Cir Bucal* 18: 38–44, 2013
- Novakovic D, Rickert S, Blitzer A: Office-based laser treatment of oral premalignant lesions. *Oper Tech Otolaryngol* 22: 159–164, 2011
- Petti S: Pooled estimate of the world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 39: 770–780, 2003
- Santos NR, Aciole GT, Marchionni AM, Soares LG, dos Santos JN, Pinheiro AL: A feasible procedure in dental practice: the treatment of oral dysplastic hyperkeratotic lesions of the oral cavity with the CO₂ laser. *Photomed Laser Surg* 28(Suppl 2): S121–S126, 2010
- Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman Jr S: Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 109: 949–953, 1999
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6: 963–968, 1953
- Song PC, Franco RA: Use of laser-assisted photodynamic therapy for leukoplakia in the larynx. *Oper Tech Otolaryngol* 22: 142–145, 2011
- Thomson PJ, Wylie J: Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 145–153, 2002
- Thomson PJ: Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 31: 262–266, 2002
- Van der Hem PS, Nauta JM, Van der Wal JE, Roodenburg JL: The results of CO₂ laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 41: 31–37, 2005
- Van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 45: 317–323, 2009
- Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK: Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodimium:yttrium aluminium garnet(Nd:YAG) laser surgery. *Lasers Med Sci* 23: 375–379, 2008
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I: Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 36: 575–580, 2007
- White JM, Chaundhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman JRS: Nd:YAG and CO₂ laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg* 19: 299–304, 1998
- Yang SW, Tsai CN, Lee YS, Chen TA: Treatment outcome of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser—emphasis on the factors affecting recurrence. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 78–87, 2011

RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN 1

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en 65 pacientes que presentaban leucoplasias orales y fueron tratados mediante vaporización con láser de CO₂ en el Hospital Universitario Vall D´Hebron en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2010 y abril de 2013. Se recogieron los siguientes datos demográficos y clínicos:

- Edad
- Sexo
- Consumo de tabaco
- Consumo de alcohol
- Localización de la LO
- Presencia de la LO en varias localizaciones
- Grado de displasia
- Antecedente de COCE
- Complicaciones
- Tasa de recurrencias
- Tasa de transformación maligna

Previo al tratamiento de la lesión, se realizó un diagnóstico anatomopatológico de confirmación de leucoplasia mediante biopsia incisional. Todos los procedimientos se realizaron de forma ambulatoria bajo anestesia local utilizando cartuchos que contenían hidrocloreuro de articaína (72,0 mg) y epinefrina (0,018 mg).

El modelo de láser de CO₂ empleado fue el Lumenis (longitud de onda 10060nm) y se programó en el modo superpulsado con potencia nominal de 15W. La distancia de la pieza de mano a la mucosa fue de 15-20 mm, la exposición de laser fue de 20s , el diámetro del spot de 0.3mm y la fluencia de 4,244 J/cm². El primer ayudante separó la mucosa yugal, labio o lengua con la ayuda de gasas dependiendo de la localización de la lesión. Durante el procedimiento fue obligatorio el uso de mascarillas y gafas protectoras. Previo a los procedimientos, el láser se comprobó encima de una gasa húmeda. El humo resultante de la abrasión de los tejidos fue aspirado mediante un

aspirador de alta potencia con filtrado de micropartículas. Todos los casos se registraron mediante fotografías preoperatorias y en la mayoría de ellos tras el control en las consultas externas. Los pacientes recibieron de forma postoperatoria indicaciones de cuidado de la herida quirúrgica mediante gel de Clorhexidina 0,12% cada 8h y se les administró una pauta antiinflamatoria con Ibuprofeno 600mg/8h, alterno cada 4h con un analgésico si fuera necesario. Se les informó de la necesidad de acudir a urgencias del Hospital Universitario Vall D'Hebron si apareciera alguna complicación o el dolor no fuera correctamente manejado con la pauta prescrita.

Se realizó un control semanal de los pacientes y posteriormente cada 3 meses durante el primer año en el que se controló la evolución de las heridas y la tasa de recidivas y malignizaciones. El segundo año se realizó un control cada 6 meses y a partir del tercer año de forma anual.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Las variables categóricas se presentan como porcentajes y frecuencias. Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante el estadístico de Shapiro-Wilks y se describieron como media y desviación estándar si siguen una distribución normal o como mediana y rango intercuartil en caso contrario.

Para la comparación de los tiempos hasta la recidiva y la malignización en función de las diferentes características clínicas de interés se utilizó la curva de Kaplan-Meier con el estadístico de *log-rank*.

Para identificar los factores de riesgo de recidiva de lesión leucoplásica y de malignización se utilizó un modelo univariante de regresión de Cox, calculando la *hazard ratio* (HR) y estimando su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0.05$. Los cálculos se realizaron con el programa SPSS 18.0.

Resultados

La cohorte de estudio está formada por 65 pacientes que fueron sometidos a vaporización de las LO en nuestro centro entre enero de 2010 y abril de 2013. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 15,0 meses, con valores comprendidos entre 0,3 y 38,7 meses. Las características demográficas y clínicas de los pacientes se presentan en detalle en la tabla 1, a destacar: la edad media (DE) de los pacientes en el momento de la intervención fue de 66,2 (13,1) años, la mitad de ellos eran hombres (32, 49,2%) y 15 pacientes (23,1%) presentaban antecedentes de COCE. La localización más frecuente de las lesiones fue la lengua (21, 32,3%) seguida de la encía (19, 29,2%) y el grado de afectación histológica más habitual fue el de displasia leve (29, 44,6%) seguido de la hiperplasia sin displasia (21, 32,3%). La mitad de las lesiones localizadas en la encía no presentaban displasia (10/19, 52,6%).

Tabla 1.- Variables demográficas y clínicas.

	Total (N=65)	Recidiva (N=22)	Malignización (N=10)
media (DE)			
Edad	66,2 (13,1)	66,6 (12,9)	66,6(8,1)
N (%)			
Sexo masculino	32 (49,2)	9 (40,9)	5 (50)
Hábito tabáquico activo o pasado	36 (55,4)	13 (59,1)	4 (40)
Consumo de OH continuado	25 (38,5)	9 (40,9)	5 (50)
Localización			
• Lengua	21 (32,3)	7 (31,8)	4 (40)
• Encías	19 (29,2)	10 (45,5)	3 (30)
• Labio	5 (7,7)	2 (9,1)	-
• Mucosa yugal	10 (15,4)	1 (4,5)	2(20)
• Suelo de boca	4 (6,2)	1 (4,5)	1(10)

• Trígono	3 (4,6)	1 (4,5)	-
• Paladar	3 (4,6)	0	-
Lesiones múltiples	15 (23,1)	7 (31,8)	2 (20)
Grado de displasia			
• 0	21 (32,3)	7 (31,8)	2 (20)
• 1	29 (44,6)	12 (54,5)	4 (40)
• 2	8 (12,3)	2 (9,1)	2 (20)
• 3	7 (10,8)	1 (4,5)	2 (20)
Antecedente de COCE	15 (23,1)	7 (31,8)	6 (60)
Complicaciones	5 (7,7)	3 (13,6)	2 (20)
Recidiva	22 (33,8)	-	5 (50)
Revaporización	20 (30,8)	20 (90,9)	-
Malignización	10 (15,4)	5 (22,7)	-

Durante el seguimiento, 22 pacientes (33,8%) presentaron una recidiva, lo que representa una tasa anual de recidiva de 35,3 casos/100 pacientes (IC 95% 22,1 a 53,4). Sus principales características se detallan en la tabla 2. (35.3 casos/100 pacientes-año).

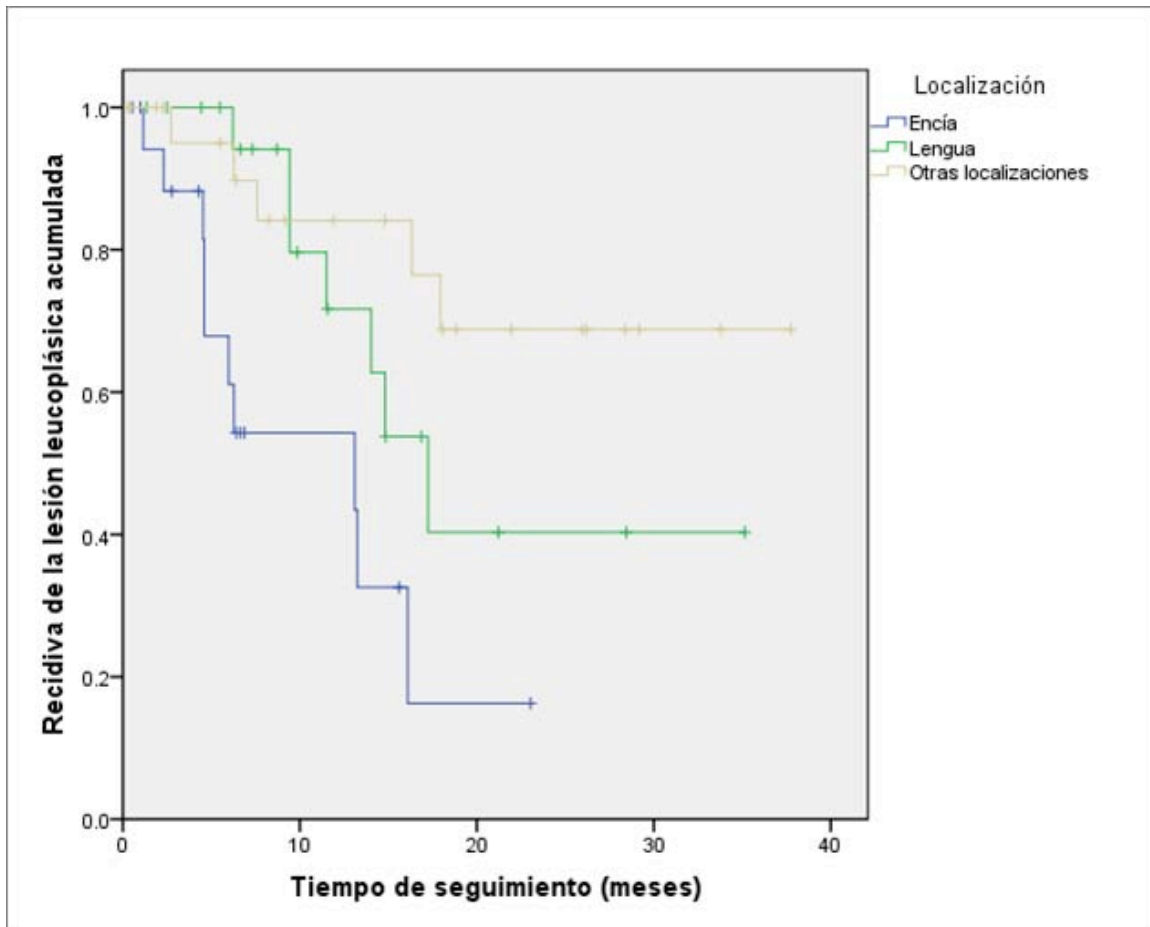
No se observaron diferencias en función del sexo, el consumo de tabaco o de alcohol, la presencia de lesiones múltiples, el grado histológico de la muestra o el antecedente de COCE. En cambio, la localización de la lesión en la encía, en comparación a la localización en la lengua, sí se mostró como un factor de riesgo.

Tabla 2.- Características de los pacientes que presentaron recidiva.

	N (%)	HR (IC 95%)
Sexo		
• Hombre	9/32 (28,1)	1,00
• Mujer	13/33 (39,4)	1.24 (0,53-2,91)
Tabaco		
• No	9/29	1,00

	(31,0)	
• Sí	13/36 (36,1)	1,37 (0,59- 3,21)
Alcohol		
• No	13/40 (32,5)	1,00
• Sí	9/25 (36,0)	1,17 (0,50- 2,73)
Localización		
• Otras	5/25 (20,0)	-
• Lengua	7/21 (33,3)	1,00
• Encía	10/19 (52,6)	2,84 (1,07- 7,54)
Lesiones múltiples		
• No	15/50 (30,0)	1,00
• Sí	7/15 (46,7)	1,34 (0,54- 3,29)
Grado de displasia		
• 0	7/21 (33,3)	2,84 (0,73- 11,01)
• 1	12/29 (41,4)	2,44 (0,69- 8,65)
• ≥2	3/15 (20,0)	1,00
Antecedente de carcinoma		
• No	15/50 (30)	1,00
• Sí	7/15 (16,7)	0,74 (0,30- 1,83)

Las curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta la recidiva de la lesión leucoplásica (figura 1) únicamente mostraron diferencias para la localización de la lesión en la encía en comparación con la localización en la lengua (*log Rank* $p=0,032$).



Durante el seguimiento 10 pacientes (15,4%) presentaron una malignización de la lesión leucoplásica, lo que representa una tasa anual de malignización de 12,3 casos/100 pacientes (IC 95%; 6,0 a 22,7). Sus características principales se detallan en la tabla 3.

No se observaron diferencias en función del sexo, el consumo de tabaco o de alcohol, la presencia de lesiones múltiples, el grado histológico de la muestra. La localización de la lesión en la encía, en comparación con la lengua, sí que muestra cierta tendencia hacia ser un factor de riesgo de malignización. Parece existir cierta tendencia entre el antecedente de COCE y el riesgo de malignización.

Tabla 3.- Características de los pacientes que presentaron transformación maligna.

	N (%)	HR (IC 95%)
Sexo		
• Hombre	5/32 (15,6)	1,00
• Mujer	5/33 (15,1)	1.52 (0,40-5,71)
Tabaco		
• No	6/29 (20,6)	1,00
• Sí	4/36 (11,1)	0,42 (0,11-1,52)
Alcohol		
• No	5/40 (12,5)	1,00
• Sí	5/25 (20,0)	1,77 (0,47-6,63)
Localización		
• Otras	3/25 (12,0)	-
• Lengua	4/21 (19,0)	1,00
• Encía	3/19 (15,7)	?? 1,61 (0,35-7,44)??
Lesiones múltiples		
• No	8/50 (16,0)	1,00
• Sí	2/15 (13,3)	0,27 (0,34-2,22)
Grado de displasia		
• 0	2/21 (9,5)	0,30 (0,05-1,81)
• 1	4/29 (13,7)	0,33(0,78-1,4)
• ≥2	4/15 (26,6)	1,00
Antecedente de carcinoma		
• No	4/50 (8)	1,00

• Sí	6/15 (40%)	2,25 (0,62- 8,10)
------	---------------	----------------------

Publicación 2

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbón dioxide laser: A systematic review of the literature. J Craniomaxillofac Surg, 2016;44:331-6.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery

journal homepage: www.jcmfs.com



Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature



Alfonso Mogedas-Vegara ^{a,*}, Juan-Antonio Hueto-Madrid ^a, Eduardo Chimenos-Küstner ^b, Coro Bescós-Atín ^a

^a Oral and Maxillofacial Department, Vall D'Hebron University Hospital, Universidad Autónoma de Barcelona, Passeig de la Vall D'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

^b Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Surgery Department, Universidad de Barcelona, Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet LL, 08907 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Paper received 12 July 2015

Accepted 27 January 2016

Available online 4 February 2016

Keywords:

Systematic review

Oral leukoplakia

Carbon dioxide laser

Malignant transformation

Potentially malignant oral disorder

Oral dysplasia

ABSTRACT

We conducted a systematic review of the literature to evaluate treatment of oral leukoplakia with the carbon dioxide (CO₂) laser.

A comprehensive search of studies published between 1981 and 2015 and listed in the PubMed (National Library of Medicine, NCBI) database yielded 378 articles which were screened in detail. Relevant studies were selected according to predetermined inclusion and exclusion criteria. A total of 33 articles met the final inclusion criteria and were analysed in detail in accordance with the PRISMA-P statement. These full-text papers were classified as synopses (n = 7), recurrence and malignant transformation studies (n = 17), comparative studies between CO₂ laser and cold knife surgery (n = 3) and studies evaluating the efficacy of CO₂, Nd:YAG and KTP lasers.

According to the literature the CO₂ laser is the workhorse of oral leukoplakia treatment due to its effectiveness and low associated morbidity. However, randomized clinical trials are needed to compare CO₂ laser with other lasers. The results of our systematic review showed that there is no consensus regarding the factors involved in higher recurrence and malignization rates, so further studies are needed.

© 2016 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Oral leukoplakia (OL) is the most common potentially malignant lesion of the oral cavity, leading, in some cases, to oral squamous cell carcinoma (OSCC). The annual rate of malignant transformation of OL into OSCC is approximately 1%–2% (Van der Waal, 2009).

Several treatment options have been used for OL, but, according to the literature, cold knife surgery and carbon dioxide (CO₂) laser surgery seem to offer better outcomes than topical or systemic medication in terms of recurrence and malignant transformation. Although there is no evidence that treatment prevents malignant transformation, it is recommended to treat OL with or without dysplasia (Horch et al., 1986; Chandu et al., 2005; Brouns et al., 2014a).

The CO₂ laser was invented in 1963 by Patel (1964), but Ben-Bassat et al. (1987) were the first to describe its use for intraoral treatment. Since then many studies have endorsed the advantages and effectiveness of the CO₂ laser as treatment not only for OL, but also for other oral and maxillofacial lesions and head and neck lesions (Chandu et al., 2005; Yang et al., 2011; Deppe et al., 2012).

The aim of the present review article was to systematically evaluate the effectiveness of CO₂ laser treatments on OL lesions.

2. Material and methods

2.1. Search strategy

A MEDLINE (PubMed) search was conducted, with studies published from 1981 to 2015 included in the systematic review (SR). The SR was updated on 16th June 2015 and conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic

* Corresponding author. Carrer Enric Granados 67,30,1, 08008 Barcelona, Spain. Tel.: +34 636578302. E-mail address: Alfonso.mogedas@icloud.com (A. Mogedas-Vegara).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.01.026>

1010-5182/© 2016 European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Reviews and Meta-Analysis protocols (PRISMA-P 2015) (Moher et al., 2015). All eligible articles were manually checked for additional references.

2.2. Search terms

A combination of the following keywords was used: oral leukoplakia, vaporization, CO₂ laser, carbon dioxide laser, laser surgery, epithelial dysplasia, malignant transformation, and recurrence.

2.3. Article selection

To control for selection bias, two independent reviewers (AMV and JAHM) evaluated the titles and abstracts of retrieved articles. If it was not clear from the title and abstract whether an article met the inclusion criteria, the full text was reviewed. Expert opinions were excluded. When duplicate reports of the same study were identified, only the most recent was included. Full-text articles were then evaluated and differences between both reviewers were solved by discussion until consensus was reached.

2.4. Inclusion criteria

The inclusion criteria for the studies were as follows: studies reporting clinical series of patients with OL treated with the CO₂ laser, studies reporting clinical series of patients with OL treated with CO₂ laser compared to other surgical techniques and, finally, articles dealing with general aspects of OL treatment with the CO₂ laser.

2.5. Exclusion criteria

The exclusion criteria were as follows: duplicated studies, animal studies, experimental laboratory studies, cohort studies with less than 12 months follow-up, articles reporting leukoplakia in locations other than oral, articles published in languages other than English, French, German, Italian and Spanish and, finally, letters, editorials and abstracts.

2.6. Data collection and analysis

The following information was collected, when possible, from the selected studies: first author, year, country, number of patients treated with CO₂ laser, number of different OL lesions treated in each study, the most frequent locations for OL, recurrence rate, malignant transformation rate, type of CO₂ laser used and the complications rate. Whenever possible, data on factors affecting recurrence and malignant transformation were also collected.

3. Results

The initial MEDLINE search retrieved 378 articles. For multiple publications regarding the same group of patients, only the most recent study was included. Initial analysis of titles and abstracts eliminated 314 articles, leaving 64 articles whose full text was examined. A total of 33 studies met the inclusion criteria and so were included in the final review. Studies were classified into 4 groups (Table 1).

3.1. Synopsis articles

Seven of the articles (21.21%) were synopses. Huang et al. (2015) retrospectively evaluated the safety and advantages of using CO₂ laser in the treatment of oral mucosal lesions including vascular

Table 1

Classification of analysed oral leukoplakia articles (n = 33). 1. Synopses. 2. Studies of recurrence and malignant transformation. 3. Comparative studies between CO₂ laser and cold knife. 4. Studies evaluating the efficacy of CO₂, Nd:YAG and KTP laser.

	Number of articles	Percentage
1. Synopses	7	21.21%
2. Studies of recurrence and malignant transformation	17	51.51%
3. Comparative studies between CO ₂ laser and cold knife	3	9.9%
4. Studies evaluating the efficacy of CO ₂ , Nd:YAG and KTP laser	6	18.18%

malformations, OL and verrucous nevus in a group of 73 patients, comparing their results with a control group of 20 patients treated with the traditional scalpel. They found statistically significant ($p < .05$) better outcomes in terms of shorter operative time and less bleeding in the patients treated with the CO₂ laser. Deppe et al. (2012) prospectively evaluated recurrence rates resulting from different methods of CO₂ laser vaporization (defocused continuous wave, superpulsed mode plus scanner and continuous wave plus scanner), concluding that recurrence rates were lower to a statistically significant degree for the defocused continuous wave technique followed by the continuous wave scanner and the superpulsed plus scanner mode, in that order. Metzler (2007) reviewed the literature on surgical management of oral mucosal dysplasia, describing the technique, advantages and disadvantages of CO₂ laser for OL treatment. Colella et al. (1995) reviewing the literature on different methods of OL treatment, particularly focussing on CO₂ laser, traditional surgery and natural or synthetic retinoids. Deymes (1981) reported experiences with CO₂ laser for OL treatment and also for other intraoral benign neoplasms. Roodenburg and Horch (1993) reviewed indications for CO₂ laser in oral and maxillofacial surgery, describing advantages over other methods and concluding it to be the treatment of choice for OL. Bornstein et al. (2003) reviewed and discussed recurrence and malignant transformation rates for studies of OL treated with the CO₂ laser from 1985 to 2000, focussing especially on complications and wound healing.

3.2. Studies of recurrence and malignant transformation

Seventeen papers (51.51%) were classified as studies focussing on recurrence and malignant transformation of OL in patients treated with the CO₂ laser. These studies are summarized in Table 2 (Frame, 1985; Horch et al., 1986; Chu et al., 1988; Roodenburg et al., 1991; Chiesa et al., 1993; Huerta et al., 1999; Gooris et al., 1999; Dunsche et al., 2000; Thomson et al., 2002; Van der Hem et al., 2005; Chandu et al., 2005; Yang et al., 2011; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013, 2014; Pedrosa et al., 2015; Mogedas-Vegara et al., 2015).

All the articles were retrospective, with patients treated for different OL locations, except for one article that focused exclusively on leukoplakia of the lower lip (Gooris et al., 1999). Some studies aimed to identify the factors (epidemiological, etiological, clinical and histopathological) affecting recurrence and possibly predicting malignant transformation (Table 3).

3.3. Comparative studies between CO₂ laser and cold knife surgery

Three papers (9.9%) prospectively compared excision of OL by CO₂ laser versus traditional scalpel (Che et al., 2012; López-Jornet et al., 2013; Tambuwala et al., 2014). Table 4 summarizes these studies and the parameters used to compare the two methods ($p > .05$ was considered to be statistically significant).

Table 2Studies of recurrence and malignant transformation. *ni*: not indicated; *sp*: super pulsed; *cw*: continuous wave.

Author, year, country	Patients	Lesions	Location	Recurrence rate	Malignant transformation rate	Laser/Wattage	Complications	Follow-up
Mogedas 2015, Spain	65	65	Tongue 32.3%	33.8%	15.4%	Lumenis <i>sp</i> /15 W	7.7% Pain	15 months
Pedrosa 2015, Portugal	59	59	<i>ni</i>	40.7%	10.2%	<i>ni</i> <i>cw</i> /6–15 W	0%	43.75 months
Brouns et al., 2014, 2013, Netherlands	35	35	Tongue 25.7%	40%	14%	Visor 40' <i>sp</i> <i>cw</i> /4–8 W	2.85% Mental nerve paraesthesia	61.5 months
Jerjes 2012, UK	77	123	Tongue 37.4%	19.5%	10.4%	Sharplan <i>sp</i> <i>cw</i> /2–15 W	0%	6.4 years
Yang 2011, Taiwan	114	114	Cheek 53.5%	17.5%	11.4%	Lumenis <i>cw</i> /12–15 W	0%	3.4 years
Van der Hem, 2005 Netherlands	200	282	Tongue 22.7%	9.9%	1.1%	Sharplan 791, Cavitron, Sharplan 40C/15–20 W	<i>ni</i>	52 months
Chandu 2005, Australia	43	73	<i>ni</i>	28.9%	7.3%	Sharplan 743/10–15 W	6.9% Temporary mental nerve paraesthesia, headache, pain	47.2 months
Thomson 2002, UK	57	62	Floor of mouth 42%	24%	7%	Ultrapulse 1000/10–15 W	7% (4/57) Sialadenitis, lingual nerve paraesthesia	18 months
Dunsche 2000, Germany	91	168	Floor of mouth 41.7%	4.9%	1.5%	<i>ni</i> /3–5 W	<i>ni</i>	35.2 months
Gooris 1999, Netherlands	23	27	Lips 100%	14.8%	0%	Sharplan 791, Cavitron 33A, Sharplan 1025 (defocused)/8–10 W	<i>ni</i>	3–192 months
Huerta 1999, Spain	34	34	Tongue 26.5%/ Buccal mucosa 26.5%	25.8%	X	10 W	<i>ni</i>	12 months
Chiesa 1993, Italy	167	167	Buccal mucosa 59.2%	34.73%	3%	Continuous wave/9–12 W	<i>ni</i>	52 months
Roodenburg 1991, Netherland	70	103	Buccal mucosa 28%	9.7%	0%	Sharplan 791, Cavitron 300A defocused/15–20 W	<i>ni</i>	5.3 years
Chu 1988, USA	29	38	Floor of mouth, ventral tongue 36.8%	10.8%	2.6%	Coherent 450/451 XLG/3.5–20 W	13.8% Granuloma, bleeding,	5 years
Horch 1986, Germany	32	50	Cheek 64%	22%	<i>ni</i>	Defocused/15–20 W	<i>ni</i>	37 months
Frame 1985, UK	63	75	<i>ni</i>	3.1%	0%	Coherent 450, Sharplan 733/10 W	<i>ni</i>	29 months

Table 3

Factors related to recurrence and malignant transformation.

Author, year	Factors affecting recurrence	Factors predicting malignant transformation
Mogedas-Vegara, 2015	Gingiva vs. tongue ($p = .032$)	X
Pedrosa et al., 2015	Moderate to high-grade dysplasia ($p = .006$)	X
Brouns, 2013b	<i>Not reported</i>	Size 4 cm or more ($p = .034$)
Jerjes, 2012	Erythroleukoplakia ($p < .001$) Non-homogeneous OL ($p < .001$) Heavy life-long smokers \pm heavy life-long alcohol consumers ($p < .001$)	Erythroleukoplakia ($p < .001$) Non-homogeneous leukoplakia ($p < .001$) Heavy life-long smokers \pm heavy life-long alcohol consumers ($p < .001$)
Yang, 2011	Smoking continuation after laser treatment ($p = .008$) Multiple-focus OL ($p = .006$) Non-homogeneous OL ($p = .04$) High-grade dysplasia ($p = .012$) Alcohol consumption ($p = .034$) Previous malignancy ($p = .018$)	<i>Not reported</i>
Chandu, 2005		<i>Not reported</i>
Thomson, 2002	X	X

3.4. Studies evaluating the efficacy of CO₂, Nd:YAG and KTP laser

Six articles (18.18%) retrospectively evaluated OL management with the CO₂ laser, KTP laser or Nd:YAG laser. Del Corso et al. (2015) compared the CO₂ and Nd:YAG lasers OL treatment, finding no statistical differences in terms of recurrence or malignant transformation rates. However, CO₂ laser excision resulted in better outcomes than Nd:YAG laser evaporation for non-homogeneous OL

($p = .04$) and OL with mild dysplasia ($p = .03$). Lim et al. (2010) compared CO₂ and KTP laser treatment in cohorts of 45 and 30 patients, respectively, finding a statistically significant reduction in terms of recurrence ($p = .049$) for patients treated with the KTP laser, hypothesizing that the KTP laser may be more effective owing to deeper tissue penetration and thermal scatter. Ishii et al. (2004) evaluated treatment with CO₂, Nd:YAG and KTP lasers of 116 patients presenting with 154 OLS, observing a recurrence rate of 29.3%

Table 4
Comparative studies between CO₂ laser and cold knife surgery.

Author, year	Study	Laser (n)/scalpel (n) (patients)	Outcomes for laser vs cold knife (p < .05)	Outcomes for laser vs cold knife (p > .05)
Tambuwalla, 2014	Non-randomized	25/25	Less bleeding Less oedema Scarring distribution after 1 month (p = .045)	Postoperative pain (p = .208, 1st post-op day, and p = .533, 2nd post-op day)
Chee and Sasaki, 2013	Randomized	24/23	Less bipolar cautery per square cm Less blood loss Less margin needed to clear specimens by frozen section (p = .03)	Excision time
López-Jornet, 2013	Randomized	20/28	Less pain (p = .021) and swelling (p = .019) 12–48 h after surgery	

and a malignization rate of 1.2%. Excision with the CO₂ or KTP laser was preferred for non-contact application for non-keratinized epithelium OL. Non-contact CO₂ laser and contact Nd:YAG laser vaporization approaches were used for OL located on the gingiva or hard palate. Schoelch et al. (1999) reported OL management of 55 patients based on combining CO₂ and Nd:YAG lasers. In follow-up for more than 6 months (range 6–176 months), 29 patients obtained complete control of their lesions, 19 patients obtained control after small recurrences treated with subsequent laser surgery, 2 patients had full recurrence and 5 patients developed squamous cell carcinoma. White et al. (1998), for 39 patients with OL, reported recurrence rates of 27% and 24% in patients treated with the Nd:YAG laser and the CO₂ laser, respectively. Gendelman et al. (1993) found no significant differences in a sample of 8 patients with OLs treated with the Nd:YAG and CO₂ lasers.

4. Discussion

Oral leukoplakia is considered to be the most potentially malignant lesion of the oral cavity and is associated with the development of OSCC with an annual malignant transformation rate of 1% (Van der Waal, 2009). Therefore, early recognition, management and follow-up should be performed in order to improve long-term survival rates and minimize treatment. Clinical suspicion of oral leukoplakia, should eliminate possible etiological factors (smoking, Candida, dental restorations or mechanical friction) and a subsequent evaluation in 2 weeks is needed. If after this time the injury persists a biopsy is recommended. Incisional biopsy and histopathological examination are the gold standard in the diagnosis of OL although, there may be discrepancies between the results for incisional biopsy compared to excisional biopsy, producing a potential underdiagnosis of dysplastic lesions by 28% and masking an OSCC diagnosis in 9% of the cases (Mogedas-Vegara et al., 2015; Brouns et al., 2014; Goodson et al., 2012; Van der Waal, 2009). Regarding follow-up examinations in patients with OL, there are authors that recommend a tight follow-up every 3 months in the first year, every 6 months in the second year and annually for life thereafter, but there is currently no evidence about the possible value of follow-up (Mogedas et al., 2015; Kumar et al., 2013; Van der Waal, 2009). To our knowledge this is the first systematic review of OL treatment with the CO₂ laser.

CO₂ laser has been used for OL excision or evaporation for more than 30 years. Given that it is a very precise tool associated with minimal complications and good disease control, it has become a common procedure for OL treatment worldwide.

One of the most important issues relating to CO₂ laser treatment is recurrence and malignization rates, reported in the literature as ranging between 3 and 1% and 40.7% and between 0% and 15.4%, respectively, for follow-up from 1 to 6.4 years. Some authors have

used the term cumulative disease-free survival (DFS) in order to avoid confusion in reporting recurrence rates per lesion or per patient. Chiesa et al. (1993) reported DFS rates of 70.7% and 51.5% at 3 and 5 years, respectively; Chandu and Smith (2005) reported DFS rates of 55.4% (95% CI; 38.3–72.5) after 3 years and of 33.9% (95% CI; 10.2–57.5) after 5 years; Pedrosa et al. (2015) reported an overall DFS rate of 88% after 1-year follow-up. Since it seems that recurrence is unavoidable due to field cancerization, tight follow-up is advisable (Slaughter et al., 1953; Yang et al., 2011; Mogedas-Vegara et al., 2015). The treatment of other oral lesions such as erosive lichen planus with CO₂ laser, appears to influence the recurrence rate, as well as the malignant transformation to oral OSCC, but further randomised prospective clinical trials are needed (Mücke et al., 2015).

Although several studies have shown that certain factors (high-grade dysplasia, erythroleukoplakia, smoking, alcohol, non-homogeneous or multiple-focus OL, 4-cm or larger lesions, previous malignancies) may be related to higher recurrence and malignant transformation rates, consensus is still lacking so further studies are needed. On the other hand, although there is no evidence that treatment prevents OL developing into OSCC, the transformation rate can be significantly decreased with CO₂ laser treatment (Yang et al., 2011; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013, 2014; Pedrosa et al., 2015; Mogedas-Vegara et al., 2015).

The most frequent OL sites in the reviewed articles were the tongue (4 articles) and the cheek (4 articles). Huerta et al. (1999) reported the same percentage of lesions (26.5%) on the tongue and on the cheek. Only one article focused on patients with lesions located only on the lips (Gooris et al., 1999).

The CO₂ laser is a versatile instrument and not only allows vaporization and excision, but also reparation of diseased tissue with also obtaining a satisfactory effect and low complication rate (Huang et al., 2015). In implementing OL treatment with the CO₂ laser, there is no standardized protocol of how to carry out the procedure. While some authors excised the lesion (Del Corso et al., 2015), there are others that vaporized the lesion (Huerta et al., 1999; Gooris et al., 1999; Dunsche et al., 2000; Van der Hem et al., 2005; Chandu et al., 2005; Deppe et al., 2012; Brouns et al., 2013; Pedrosa et al., 2015; Mogedas-Vegara et al., 2015) and yet others combined both approaches (Thomson et al., 2002; Yang et al., 2011). The need for an accurate pre-operative biopsy specimen which is as representative as possible of the lesion as a whole, to ensure ablation of a carcinoma is not occurring, is mandatory. This is especially important if only vaporization of the OL is performed due to the impossibility of examining the whole lesion histologically (Goodson et al., 2012; Chandu, 2005). Del Corso et al. were the first group that compared the excision and the vaporization of OL, but this study was made with different lasers (the CO₂ and the Nd:YAG respectively) (Del Corso et al., 2015). It seems that

small lesions may be successfully treated either by excision or vaporization, whereas larger, multiple and not well circumscribed lesions may be better treated with vaporization in order to avoid retractions and functional problems in large lesions and minimize postoperative pain. Multifocal cases of OL seems that are at more risk of recurrence due to the “field of cancerization” and multiple biopsies (“field mapping”) should be considered, but there is no special protocol for treating this situation. There is a low level of evidence regarding this topic and further studies comparing the two techniques, with the CO₂ laser, in terms of effectiveness and whether they affect recurrence and malignancy rates, should be conducted (Del Corso et al., 2015; Mogedas et al., 2015; Yang et al., 2011; Chandu et al., 2005).

Although different CO₂ laser methods have been used, the classical defocused continuous wave technique seems to be the most effective in terms of minimizing the risk of recurrence, probably because it penetrates deeper and destroys more dysplastic cells (Deppe et al., 2012).

The complications rate — only reported in 8 studies and mostly pain-related — ranged from 0% to 13.8%. Apart from pain, other complications reported were mental nerve paraesthesia, lingual nerve paraesthesia, headache, sialadenitis, granuloma formation and bleeding (Chu et al., 1988; Thomson et al., 2002; Chandu et al., 2005; Yang et al., 2011; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013; Pedrosa et al., 2015; Mogedas-Vegara et al., 2015).

For postoperative care most studies recommended a 0.12% chlorhexidine mouthwash and non-steroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol (Roodenburg et al., 1991; Huerta et al., 1999; Van der Hem et al., 2005; Jerjes et al., 2012; Brouns et al., 2013; Mogedas-Vegara et al., 2015).

Only 3 articles compared the CO₂ laser and cold knife surgery for OL treatment, but it seems advisable to recommend the former as it is associated with less postoperative pain, swelling and scarring and also leads to better intraoperative haemostasis control. The margins needed to clear a specimen is also better for the CO₂ laser. The reviewed literature contained no randomized trials that compared traditional scalpel and CO₂ laser in terms of recurrence and malignant transformation.

Although other laser systems (Nd:YAG and KTP) have also been proposed for OL treatment, few studies have directly compared their efficacy. Since there is still no consensus on their superiority, the CO₂ laser continues to be the workhorse for OL treatment.

5. Conclusions

Treatment of OL with the CO₂ laser is a reliable, reproducible technique associated with low complications and morbidity rates and suitable for routine practice. Because of the high recurrence and malignant transformation rates, tight follow-up and patient education to eliminate risk factors are recommended. Randomized controlled trials are needed to establish indications and effectiveness of the different surgical methods for treating OL, especially in terms of recurrence and malignant transformation.

Acknowledgements

This article forms part of a PhD programme at the Universidad Autónoma de Barcelona. Ailish Maher provided language assistance with a version of this manuscript.

References

Ben-Bassat M, Kaplan I, Shindel Y, Edlan A: The CO₂ laser surgery of the tongue. *Br J Plast Surg* 31: 155–156, 1987

- Bornstein MM, Suter VG, Stauffer E, Buser D: The CO₂ laser in stomatology. Part 2. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 113(7): 766–785, 2003
- Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I: Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis* 20(3): 19–24, 2014
- Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I: Treatment results of CO₂ laser vaporization in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis* 19: 212–216, 2013
- Chandu A, Smith ACH: The use of CO₂ laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34(4): 396–400, 2005
- Chee M, Sasaki C: Carbon dioxide laser fiber for the excision of oral leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 122(9): 547–549, 2013
- Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, et al: Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Oral Oncol Eur J Cancer* 29(1): 23–28, 1993
- Chu FW, Silverman Jr S, Dedo HH: CO₂ laser treatment of oral leukoplakia. *Laryngoscope* 98(2): 125–130, 1988
- Colella G, Lanza A, Tartaro GP: The therapy of leukoplakia of the oral cavity: a review of the literature. *Minerva Stomatol* 44(6): 301–310, 1995
- Del Corso G, Gissi DB, Tarsitano A, Costabile E, Marchetti C, Montebugnoli L, et al: Laser evaporation versus laser excision of oral leukoplakia: a retrospective study with long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 43(6): 763–768, 2015
- 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* 27: 59–63, 2012
- Deymes J: Contribution of the laser to maxillofacial surgery. Its possibilities (author's transl). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 82(5): 308–313, 1981
- Dunsche A, Härle F: Precancer stages of the oral mucosa: a review. *Laryngorhinotologie* 79(7): 423–427, 2000
- Frame JW: Removal of oral soft tissue pathology with the CO₂ laser. *J Oral Maxillofac Surg* 43(11): 850–855, 1985
- Gendelman H, Actis AB, Ouri HO: Neodimium-Yag and CO₂ lasers in treatment of pre-cancerous lesions of the oral cavity. *Acta Stomatol Belg* 90(2): 95–101, 1993
- Goodson ML, Sugden K, Kometa S, Thomson PJ: Complications following interventional laser surgery for oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50(7): 597–600, 2012
- Gooris PJJ, Roodenburg JLN, Vermey A, Nauta JM: Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. *Oral Oncol* 35: 490–495, 1999
- Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE: CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 15(1): 19–24, 1986
- 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* 26(3): 277–279, 2015
- Huerta N, Bagán JV, Cardona F, Lloria E, Jiménez Y, Basterra J: Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplakia: comparative results of treatment with CO₂ laser. *Acta Otorrinolaringol Esp* 50(7): 543–547, 1999
- Ishii J, Fujita K, Munemoto S, Komori T: Management of oral leukoplakia by laser surgery: relation between recurrence and malignant transformation and clinicopathological features. *J Clin Laser Med Surg* 22(1): 27–33, 2004
- Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Moose CA, et al: CO₂ laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci* 27: 169–179, 2012
- Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, et al: How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg* 51: 377–383, 2013
- Lim B, Smith A, Chandu A: Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg* 68(3): 587–601, 2010
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F: Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized trial. *Med Oral Pathol Cir Bucal* 18(1): 38–44, 2013
- Meltzer C: Surgical management of oral and mucosal dysplasias: the case for laser excision. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 293–295, 2007
- Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C: The treatment of oral leukoplakia with the CO₂ laser: a retrospective study of 65 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 43(5): 677–681, 2015
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 4: 1, 2015
- Mücke T, Gentz I, Kanatas A, Ritschl LM, Mitchell DA, Wolff KD, et al: Clinical trial analyzing the impact of continuous defocused CO₂ laser vaporisation on the malignant transformation of erosive oral lichen planus. *J Craniomaxillofac Surg* 43: 1567–1570, 2015
- Patel CKN: Continuous-wave laser action on vibrational-rotational transitions of CO₂. *Phys Rev* 136: 1187–1193, 1964
- Pedrosa A, Santos A, Ferreira M, Araújo C, Barbosa R, Medeiros L: Is carbon dioxide laser vaporization a valuable tool in the management of oral leukoplakia? A survey at an oncology hospital. *Lasers Med Sci* 30(5): 1629–1630, 2015
- Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A: Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 670–674, 1991
- Roodenburg JL, Horch HH: The CO₂ laser in oro-maxillary-facial surgery. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 38: 146–149, 1993

- Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman Jr S: Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 109(6): 949–953, **1999**
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: Field of cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6: 963–968, **1953**
- Tambuwalla A, Sangle A, Khan A, Sayed A: Excision of oral leukoplakia by CO₂ lasers versus traditional scalpel: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 13(3): 320–327, **2014**
- Thomson PJ, Wylie J: Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31(2): 145–153, **2002**
- Van der Hem PS, Nauta JM, Van der Wal JE, Roodenburg JL: The results of CO₂ laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 41(1): 31–37, **2005**
- Van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 45, **2009** 317–232
- White JM, Chaundhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, Silverman Jr S: Nd:YAG and CO₂ laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg* 19: 299–304, **1998**
- Yang SW, Tsai CN, Lee YS, Chen TA: Treatment outcome of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser – emphasis on the factors affecting recurrence. *J Oral Maxillofac Surg* 69: 78–87, **2011**

RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN 2

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

En esta revisión sistemática (RS) realizó una búsqueda en MEDLINE (PubMed) de los estudios publicados desde 1981 hasta 2015. La RS se actualizó con fecha de 16 de junio de 2015 y se elaboró de acuerdo con las recomendaciones realizadas en el protocolo (PRISMA-P) de 2015 (38).

Palabras clave

Se empleó una combinación de las siguientes palabras clave: leucoplasia oral, vaporización, láser CO₂, láser dióxido carbono, cirugía laser, displasia epitelial, transformación maligna y recurrencia.

Selección de artículos

Para controlar los posibles sesgos, dos revisores independientes (AMV y JAHM) evaluaron los títulos y los *abstracts* de los artículos. Si no se tenía la seguridad si el artículo podía cumplir los criterios de inclusión se revisó el artículo completo. Se excluyeron las opiniones de los expertos. Cuando se identificaron resultados duplicados del mismo estudio, solo se incluyeron los más recientes. Se evaluaron los artículos completos y las diferencias entre ambos revisores se resolvió mediante discusión hasta que se llegó a un acuerdo.

Criterios de inclusión

- Estudios con series de pacientes que presentan LO y ha sido tratado con láser de CO₂.
- Estudios con series de pacientes que presentan LO y comparan el tratamiento de estas mediante el láser de CO₂ u otras técnicas.

- Artículos que abarcan aspectos generales del tratamiento de las LO mediante el láser de CO₂.

Criterios de exclusión

- Estudios duplicados.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios experimentales en laboratorio.
- Estudios de cohortes con menos de 12 meses de seguimiento.
- Estudios con otras localizaciones de las lesiones diferentes a la oral.
- Artículos publicados en otras lenguas distintas al: Inglés, Alemán, Francés, Italiano y Español.
- Cartas y *abstracts*.

Información recogida de cada estudio

- Primer autor
- Año de publicación
- País de procedencia de la institución
- Número de pacientes tratados
- Número de lesiones diferentes
- Localización más frecuente
- Tasa de recurrencias
- Tasa de transformación maligna
- Tipo de láser de CO₂ empleado
- Complicaciones aparecidas

En los estudios que fue posible se recogieron los factores que afectaban a las tasas de recurrencia y de transformación maligna.

Resultados

La búsqueda inicial en MEDLINE dió como resultado 378 artículos. Cuando se encontraron múltiples publicaciones que trataban sobre el mismo grupo de pacientes solo se incluyó la más reciente. El estudio inicial de títulos y *abstracts* eliminó 314 artículos, dejando 64 artículos para ser examinados en profundidad. Un total de 33 artículos cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos para la revisión final.

Los artículos fueron clasificados en 4 categorías atendiendo a su contenido:

	Número de artículos	Porcentaje
1. Sinopsis.	7	21,21%
2. Estudios de recurrencia y transformación maligna.	17	51,51%
3. Estudios comparativos de láser de CO ₂ y bisturí frío	3	9,9%
4. Estudios que evalúan la eficacia de láser de CO ₂ , Nd:YAG y KTP.	6	18,18%

Estudios de sinopsis

Siete de los artículos (21,21%) trataban sobre aspectos generales. Huang y colaboradores evaluaron retrospectivamente la seguridad y ventajas de la utilización del láser de CO₂ en el tratamiento de lesiones de la mucosa oral

incluyendo malformaciones vasculares, LO y nevus verrucosos en un grupo de 73 pacientes, comparando sus resultados con un grupo control de 20 pacientes tratados con el bisturí tradicional. Encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en términos de reducción del tiempo operatorio y de menor sangrado en los pacientes tratados con el láser de CO₂ (39).

Deppe y colaboradores evaluaron prospectivamente las tasas de recurrencia resultantes de los distintos métodos de vaporización con el láser de CO₂ (*defocused continuous wave*, *super-pulsed mode plus scanner* y *continuous wave plus scanner*) llegando a la conclusión de que las tasas de recurrencia fueron estadísticamente inferiores cuando se empleó el modo de “*defocused continuous wave*” seguido por el “*continuous wave scanner*” y el “*super pulsed plus scanner mode*”(25). Metzler revisó la literatura sobre el tratamiento quirúrgico de la displasia de la mucosa oral, describiendo la técnica, ventajas y desventajas del láser de CO₂ para el tratamiento de las LO (35). Colella y colaboradores revisaron la literatura sobre los diferentes métodos de tratamiento de la LO, centrándose especialmente en el láser de CO₂, la cirugía tradicional y los retinoides naturales o sintéticos (40). Deymes en el año 1981 informó de su experiencia con el láser de CO₂ para el tratamiento de las LO y también para el tratamiento de otras neoplasias benignas intraorales. Roodenburg y colaboradores revisaron las indicaciones de uso del láser de CO₂ en la cirugía oral y maxilofacial, describiendo sus ventajas sobre otros métodos y concluyendo que es el tratamiento de elección de la LO (42). Bornstein revisó las tasas de recurrencia y de transformación maligna de las LO tratadas con el láser de CO₂ en el periodo comprendido entre 1985-2000, centrándose especialmente en las complicaciones y la cicatrización de heridas (43).

Estudios de recurrencia y transformación maligna

Diecisiete trabajos (51,51%) se clasificaron como estudios centrados en la recurrencia y la transformación maligna de las LO en los pacientes tratados con el láser de CO₂ (16,20,22,24,37,44-55). Estos estudios se resumen en la Tabla 2 del artículo 2.

Todos los artículos eran retrospectivos, con los pacientes tratados en diferentes localizaciones, a excepción de un artículo que se centró exclusivamente en la leucoplasia del labio inferior (50). Algunos estudios trataron de identificar los factores epidemiológicos (etiológicos, clínicos e histopatológicos) implicados en la recurrencia y la transformación maligna de las LO (16,20,22,52-55) (Tabla 3 de la segunda publicación).

Estudios comparativos entre el láser de CO₂ y la cirugía con bisturí frío

Tres publicaciones (9,9%) compararon de forma prospectiva la escisión de las LO mediante el láser de CO₂ en comparación con el bisturí tradicional (33,56,57). La Tabla 4 de la segunda publicación resume estos estudios y los parámetros utilizados para comparar los dos métodos ($p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo).

Estudios que evalúan la eficacia de los láseres de CO₂, Nd: YAG y KTP

Seis artículos (18,18%) evaluaron retrospectivamente el manejo de las LO con el láser de CO₂, el láser de KTP y el de Nd: YAG. Del Corso y colaboradores compararon el láser de CO₂ y el de Nd: YAG, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de recurrencia o de transformación maligna. Sin embargo, la escisión de las lesiones mediante el láser de CO₂ obtuvo mejores resultados que la vaporización con el láser de Nd: YAG en lo que respecta a las LO no homogéneas ($p = 0,04$) y las LO con displasia leve ($p = ,03$) (58). Lim y colaboradores compararon los tratamientos con el láser de CO₂ y el de KTP en un estudio de cohortes en el que se incluyeron 45 y 30 pacientes respectivamente, encontrando una reducción estadísticamente significativa en términos de recurrencia ($p = 0,049$) para los pacientes tratados con el láser de KTP. La hipótesis de que el láser de KTP puede ser más eficaz se explica por su mayor penetración y al fenómeno de dispersión térmica(59). Ishii y colaboradores evaluaron el tratamiento con el láser de CO₂, el de Nd: YAG y el de KTP en una muestra de 116 pacientes que presentaban 154 LO, observando una tasa de recurrencia del 29,3% y una tasa de malignización del 1,2%. Los autores se decantaron por la escisión con el CO₂ o el láser KTP en el modo “*non-contact*” para las LO que se encontraban en el epitelio no queratinizado. Para la vaporización de las LO que se encontraban a nivel del paladar duro y la encía se utilizó el láser de CO₂ y el de

Nd: YAG en modo “*non-contact*” (60). Schoelch y colaboradores documentaron el manejo de las LO en una muestra de 55 pacientes en los que se combinó el tratamiento con el láser de CO₂ y el de Nd: YAG. Durante un seguimiento de más de 6 meses (rango 6-176 meses), 29 pacientes obtuvieron una remisión completa de sus lesiones, 19 pacientes consiguieron la remisión completa después de haber sufrido pequeñas recurrencias que fueron tratados con láser, 2 pacientes presentaron recidivas y 5 pacientes desarrollaron un carcinoma de células escamosas (61). White y colaboradores en un grupo de 39 pacientes con LO, notificaron unas tasas de recurrencia del 27% y del 24% en los pacientes tratados con el láser de Nd: YAG y el láser de CO₂ respectivamente (62). Gendelman no encontró diferencias estadísticamente significativas en una muestra de 8 pacientes que presentaban LO y fueron tratados con el láser de Nd: YAG y el de CO₂ (63).

5. DISCUSIÓN

La LO es considerada como la lesión con más potencial maligno de la cavidad oral y se asocia con el desarrollo de COCE con una tasa de transformación maligna anual del 2-3% (6,15). Por lo tanto, la detección temprana y el seguimiento de estas lesiones debe llevarse a cabo con el fin de mejorar las tasas de supervivencia (24-26).

Ante la sospecha clínica de la LO, se deben eliminar los posibles factores etiológicos (el tabaco, el alcohol, las sobreinfecciones por el género *Candida*, las alteraciones mecánicas que produzcan fricción o las restauraciones intraorales) y se necesita una evaluación posterior del paciente en 2 semanas. Si después de este periodo de tiempo la lesión persiste, se recomienda la realización de una biopsia. La biopsia incisional y el examen histopatológico constituyen el *gold standard* en el diagnóstico de la LO. Sin embargo, se demostró que puede haber discrepancias entre los resultados de la biopsia incisional en comparación con la biopsia por escisión, infradiagnosticándose en un 28% lesiones que presentaban un grado de displasia mayor y enmascarando el diagnóstico de COCE en un 9% de los casos (15,16,54,64).

El diagnóstico de certeza se puede estadificar según el factor C, de C1-C2 (clínico), y (C3-C4) clínico-histopatológico). En el presente estudio para la clasificación de la lesión como leucoplásica se empleó el factor C3, basado en la evidencia obtenida mediante la eliminación de los posibles factores etiológicos, un seguimiento de 2-4 semanas y complementándolo con una biopsia incisional (15).

El diagnóstico diferencial de las lesiones leucoplásicas incluye las lesiones predominantemente blanquecinas de la cavidad oral, tales como candidiasis, lupus eritematoso, liquen plano, lesiones irritativas traumáticas, necrosis química por aspirina, sífilis, papilomas, lesiones blancas hereditarias, lengua geográfica, etc.

Actualmente no hay evidencias sobre el posible valor del seguimiento. Sin

embargo, debido a la alta tasa de recurrencia, se recomienda seguir a estos pacientes cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y anualmente a partir de entonces durante toda la vida (15,16,26). El examen clínico y las fotografías son esenciales para observar la evolución de las lesiones. La necesidad de realizar nuevas biopsias es obligatoria si se detectan cambios en la inspección o a la palpación (33).

El láser de CO₂ viene empleándose para la escisión o evaporación de las LO a lo largo de más de 30 años. Teniendo en cuenta que se trata de una herramienta muy precisa, asociada a pocas complicaciones y con un buen control de la enfermedad, se ha convertido en un procedimiento habitual para el tratamiento de las LO en todo el mundo.

En la literatura no existen estudios clínicos randomizados que comparen la cirugía con láser CO₂ en cuanto a recurrencia local y malignización (24). La tasa de recurrencia de la muestra ha sido del 33,8% y la de malignización del 15,4%, cifras comparables con las aparecidas en la literatura donde oscilan entre el 3,1% al 40% para las recurrencias, y del 0% al 15,4% para las malignizaciones para el seguimiento de 1 a 6,4 años(20,22,24,25,37,48,52,53,54,61).

Algunos autores utilizan el término “*cumulative disease-free survival*” (DFS) o supervivencia libre de enfermedad acumulada, con el fin de evitar confusiones a la hora de presentar tasas de recurrencias por lesión o por paciente. Chiesa y colaboradores presentaron unas tasas de DFS de 70,7% y 51,5% a los 3 y 5 años, respectivamente (48); Chandu y colaboradores reportaron tasas de DFS de 55,4% (IC del 95%; 38,3-72,5) tras 3 años de seguimiento y del 33,9% (IC del 95%, 10,2-57,5) tras 5 años (20); Pedrosa informó de una tasa global de DFS del 88% después de 1 año de seguimiento (55). Puesto que parece que la recurrencia es inevitable debido al concepto de “*field of cancerization*”, se recomienda un estrecho seguimiento a estos pacientes (16,22,67).

Este término de “*field of cancerization*” se acuñó por primera vez en 1953 por Slaughter, al observar que los pacientes con carcinoma escamoso de la cabeza y del cuello frecuentemente presentaban lesiones premalignas y tumores múltiples primarios en el tracto aerodigestivo superior (67). Planteó la hipótesis de que el epitelio del tracto superior aerodigestivo presentaba una mayor

proporción de lesiones premalignas que otros tejidos, porque en él conflúan múltiples anomalías genéticas (52,68,69).

Pese a que varios estudios evidencian que ciertos factores (el alto grado de displasia, las eritroleucoplasias, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, las LO no homogéneas o múltiples, las lesiones de 4 o más centímetros y el antecedente de COCE) pueden estar relacionados con una mayor tasa de recurrencias y de transformación maligna, todavía no existe consenso al respecto y es necesario realizar más estudios para esclarecer este hecho (16,20,22,52-55).

En la muestra de nuestro estudio, 15 (23,1%) pacientes tenían antecedentes de COCE y 7 de ellos presentaron recurrencias y 6 transformación maligna. Pese a no observarse diferencias estadísticamente significativas entre la aparición de recidivas y el antecedente de padecer un COCE, sí que se aprecia cierta tendencia entre las malignizaciones y este factor (2,25 [0,62-8,10]).

La localización más frecuente en los artículos revisados fue la lengua (4 artículos) y la mejilla (4 artículos). Huerta y colaboradores publicaron el mismo porcentaje de lesiones (26,5%) en la lengua y en la mejilla. Sólo un artículo se centró en pacientes con lesiones localizadas únicamente en los labios (16,20,22,24,37,44-55). En la muestra estudiada, la lengua fue la localización más afectada (n=21, 32,3%).

Pese a que en la literatura no existe evidencia científica de que el tratamiento prevenga de la aparición de un COCE, lo más seguro es tratar las lesiones leucoplásicas independientemente de la presencia o ausencia de displasia y realizar controles sucesivos a los pacientes (15,20-22,28,64,66). Por otro lado, la tasa de transformación maligna puede disminuir significativamente con el tratamiento con láser de CO₂ (16,22,24,54,55).

El láser de CO₂ es un instrumento versátil que permite tanto vaporizar como la escisión de los tejidos. También se pueden emplear para la reparación de tejido dañado y está asociado a una baja tasa de complicaciones (39). No existe en la actualidad ningún protocolo de cómo realizar el tratamiento de las

LO mediante el láser de CO₂ (58). Mientras que algunos autores extirparon la lesión, hay otros que prefieren vaporizarla (16,20,24,25,37,49-51,55) y otros combinan ambos sistemas (22,52). Es necesario practicar una biopsia previa del tejido leucoplásico, para descartar que pueda tratarse de un COCE ya establecido, sobre todo ante los casos en los que se vaya a realizar vaporización de la lesión, ya que posteriormente no es posible realizar examen histopatológico (20,64). Del Corso y colaboradores fueron el primer grupo de investigadores que comparó la escisión y la vaporización de las LO, pero para ello empleó diferentes láseres (el láser de CO₂ y el de Nd: YAG) respectivamente (58).

Parece que las lesiones de pequeño tamaño pueden ser tratadas con éxito, ya sea mediante escisión o vaporización, mientras que para las de mayor tamaño, de localización múltiple y lesiones que no estén bien circunscritas se prefiere la vaporización, con el fin de evitar futuras retracciones y la aparición de problemas funcionales, así como para minimizar el dolor postoperatorio. Los casos que presentan múltiples localizaciones de LO parece que están en mayor riesgo de recurrencia, debido al concepto de "cancerización de campo". Debería considerarse en estos casos la conveniencia de practicar múltiples biopsias, aunque por ahora no existe un protocolo especial para el manejo de esta situación. Existe un bajo nivel de evidencia científica con respecto a este tema y sería recomendable la realización de nuevos estudios que comparan las dos técnicas mediante el láser de CO₂, en términos de eficacia, y también si afectan a las tasas de recurrencia y de transformación maligna (16,20,22,58).

Aunque se utilizan diferentes protocolos para la vaporización con el láser de CO₂, la técnica clásica de "onda continua desenfocada" parece ser la más eficaz en términos de minimizar el riesgo de recurrencia, probablemente debido a que penetra más profundamente y por ende destruye más células displásicas (25).

La tasa de complicaciones (0%-13,8%) sólo fue recogida en 8 estudios y en su mayoría estuvieron relacionadas con el mal control del dolor postoperatorio. El resto de complicaciones que han sido descritas fueron: la parestesia de los nervios mentonianos, la parestesia del nervio lingual, la cefalea postoperatoria, la sialoadenitis, la formación de granulomas y el sangrado (16,20,22,24,46,52,53,55). En nuestra muestra de pacientes sólo se

presentaron 5 complicaciones (7,7%) y todas ellas fueron referidas a pacientes que presentaron dolor postoperatorio.

En cuanto a las recomendaciones postoperatorias en la mayoría de los estudios se recomienda un colutorio bucal con clorhexidina al 0,12% junto a antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol (16,24,37,47,49,53). Tan sólo en 3 artículos se compararon el láser de CO₂ y la cirugía mediante el bisturí frío para el tratamiento de la LO y en ellos se recomienda el empleo del láser, ya que se asocia con menos dolor e inflamación en el postoperatorio y con una mejor cicatrización y control de la hemostasia intraoperatoria (33,56,57). En la literatura indexada no se dispone de ensayos clínicos que comparen el láser de CO₂ y el bisturí frío en términos de tasas de recidiva y transformación maligna tras el tratamiento de las LO.

Se han realizado estudios en los que se han propuesto otros tipos de láseres distintos del de CO₂ (el láser Nd:YAG y el KTP) para el tratamiento de las OL, pero no hay muchos que hayan comprado directamente su eficacia. Puesto que no existe un consenso acerca de la superioridad de otros láseres, el láser de CO₂ sigue siendo el caballo de batalla para el tratamiento de la LO.

Los láseres de Nd: YAG (longitud de onda de 1064nm) son los segundos más populares para la vaporización de las LO y la extirpación del tumores intraorales después de los de CO₂. Se recomiendan para pacientes que presenten riesgo de hemorragia, debido a su mayor potencia y que permiten una penetración más profunda, pero como desventaja los pacientes refieren mayor dolor postoperatorio que con el de CO₂(60). Vivek publicó unas tasas de recurrencia y de transformación maligna del 10,71% tras 3 años de seguimiento de una muestra de 28 pacientes tratados con láser Nd: YAG(70). White y colaboradores informaron de una tasas similares de recurrencia; 27,2% (6/22) para el láser YAG y 23,5% (4/17) para el láser de CO₂ (62).

El láser de KTP (longitud de onda de 532nm) penetra más profundamente en el tejido y se utiliza con frecuencia para coagular lesiones vasculares. Se han descrito tasas recurrencia del 25% y 39,5% y de transformación maligna del 13,3% y 6,6%, en estudios que compraban el láser de KTP y el de CO₂ respectivamente (59,60).

La transformación maligna de las lesiones leucoplásicas es independiente del tratamiento realizado y parece ser que hay lesiones que se transformarán en malignas sin que se pueda evitar. Parece que existen zonas que presentan alteraciones moleculares preneoplásicas que no son visibles y que pueden dar lugar a malignizaciones en otra localización distinta de la primaria (22,26,33,66).

A pesar de los avances en biología molecular, actualmente no existen marcadores que predigan la transformación maligna de las LO, por lo que aun sin existir ninguna práctica reglada, varios autores aconsejan realizar la escisión de cualquier lesión leucoplásica, independientemente de la presencia o ausencia de displasia (15,26,54,66).

Actualmente se desconoce si la amplitud de los márgenes de resección tiene algún tipo de relevancia en el desarrollo de recurrencias y no existen marcadores moleculares para poder determinar este riesgo. Aunque no existe uniformidad de criterios, se recomienda respetar unos milímetros de margen; sin embargo, se ha demostrado que puede haber cambios en el núcleo celular más allá de donde la leucoplasia es visible (15,54).

6. LIMITACIONES

Publicación 1

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The Treatment of oral leukoplakia with the CO₂ laser: A retrospective study of 65 patients. J Craniomaxillofac Surg, 2015;43:667-81.

Se trata de un estudio retrospectivo y por la mayor probabilidad de sesgos se considera un estudio de menos consistencia que los prospectivos.

La determinación de la localización de las lesiones en ocasiones es compleja de describir fundamentalmente porque en ocasiones se encuentran extendiéndose en mas de una localización.

El estudio anatomopatológico de las lesiones fue realizado por varios profesionales y en ocasiones la determinación de un mayor o menor estadio de displasia puede ser diferente.

La tasa de complicaciones pudiera estar infravalorada si para los pacientes pudieron no ser significativas.

Publicación 2

Mogedas-Vegara, A, Hueto-Madrid, JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbón dioxide laser: A systematic review of the literature. J Craniomaxillofac Surg, 2016;44:331-6.

El principal limitante a la hora de extraer conclusiones en referencia a los estudios de recurrencia y de transformación maligna es que todos son retrospectivos. Seis de los diecisiete estudios incluyeron menos de 50 pacientes en el estudio. Por otro lado los tipos de láseres de CO₂ fueron diferentes en cada estudio, empleando distintos modelos, potencias, modos de disparo, etc. Destaca que 8 de las 17 publicaciones no recogiera las complicaciones asociadas al procedimiento.

Tan solo 7 estudios intentan correlacionar posibles factores que afecten a la tasa de recurrencia y malignizaciones, presentando a la vez resultados dispares con lo que no se pueden sacar conclusiones al respecto.

La ausencia de ensayos clínicos randomizados que comparen los diferentes tratamientos para el manejo de las leucoplasias orales pone en evidencia el bajo nivel de evidencia científica al respecto.

7. CONTROVERSIAS

Las leucoplasias orales son las lesiones precancerosas más frecuentes de la cavidad oral y para su tratamiento se han descrito gran variedad de alternativas. La realidad es que actualmente no disponemos de ninguno en particular que haga ganado la aprobación de la comunidad científica. Esto se debe principalmente a la falta de ensayos clínicos randomizados que demuestren que estos tratamientos prevengan la aparición de recidivas o reduzcan significativamente la tasa de transformación maligna.

Por ahora tan solo se disponen de recomendaciones con respecto a que márgenes se deben de dejar en las resecciones y estas son de tan solo unos milímetros. Si todavía se continúan teniendo recidivas y transformaciones malignas podría ser debido a que los márgenes no son suficientes y estamos dejando células precancerosas. Se ha demostrado que hasta un 9% de las leucoplasias muestran en alguna zona transformación maligna a carcinoma escamoso, por lo que se recomendaría realizar siempre una resección completa de la lesión para su posterior estudio (15,16,54,64).

Tras la exploración física podemos visualizar sin problemas las leucoplasias, pero se ha demostrado que existen zonas que aunque clínicamente no presentan mal aspecto sí que pueden presentar alteraciones genéticas asociadas a estadios precancerosos. Actualmente no existen recomendaciones en cuanto al tratamiento de estas áreas (26,54,66).

Por otro lado algunos autores discuten incluso que el tratamiento de las leucoplasias visibles pueda producir una señal de activación a las células que se encuentran en la zona de riesgo de cancerización y transformarlas hacia células cancerígenas (71).

8. CONCLUSIONES

De acuerdo con la experiencia del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Vall D'Hebrón recogida en la primera publicación, concluimos que:

- 1.- La tasa de recurrencias de nuestra muestra fue del 33,8%.
- 2.- La tasa de transformación maligna de nuestra muestra fue del 15,4% .
- 3.- La localización de las lesiones en la encía en comparación a las encontradas en la lengua se objetivó como un factor de riesgo en los pacientes que presentaron recidivas (2,84 [1,07-7,54]). Se apreció una tendencia entre los pacientes que presentaban antecedente de COCE y el riesgo de desarrollar una transformación maligna (2,25 [0,62-8,10]).
- 4.- Las complicaciones asociadas al proceso fueron 5 (7,7%).

De acuerdo con la revisión sistemática de la literatura recogida en la segunda publicación podríamos concluir:

- 5.-El tratamiento de las lesiones leucoplásicas mediante el láser de CO₂ una técnica fiable, reproducible y asociada a una muy baja tasa de complicaciones (0-13,8%), con unas tasas de recurrencia y de transformación maligna que oscilan entre el 3,1% y el 40,7% y del 0% al 15,4% respectivamente.
- 6.-Aunque algunos autores han aportado algunos posibles factores relacionados con las tasas de recurrencia y de transformación maligna como : el alto grado de displasia, las eritroleucoplasias, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, las LO no homogéneas o múltiples, las lesiones de 4 o más centímetros y el antecedente de COCE ; en la mayoría de series no existe un consenso sobre su relevancia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1) Schwimmer E: Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis). Arch Dermatol Syph 1877; 9:511-523.

2) World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg 1978;46:518:539.

3) Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. 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. International Collaborative Group on Oral White Lesions. J Oral Pathol Med 1996;25(2):49-54.

4) Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007;36:575-80.

5) Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncol 2003;39:770-80.

6) Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. Cochrane Database Syst Rev 2006;18(4):CD001829

7) Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditios: an overview of the literatura. J Oral Pathol Med 2008;37:1-10.

8) Salonen L, Axéll T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in adult Swedish population. J Oral Pathol Med 1990;19:170-6.

9) Baric JM, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Influence of cigarette, pipe and cigar smoking, removable partial dentures and age on oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;54(4):424-429.

10) Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(4):774-81

11) Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(1):46-49.

12) Kis A, Feher E, Gall T, Tar I, Boda R, Toth ED, Mehes G, Gergely L, Szarka K. Epstein–Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. Eur J Oral Sci 2009;117(5):536-540.

13) Amarasinghe HK, Usgodaarachchi U, Kumaraarachchi M, Johnson N, Warnakulasuriya S. Diet and risk of oral potentially malignant disorders in rural Sri Lanka. J Oral Patol Med 2013;42(9):656-62.

14) Bagán JV, Vera F, Milián M, Peñarrocha M, Silvestre F, Sanchís J. Leucoplasia oral: estudio clinico-patológico de 110 casos. Arch Odontoestomatol 1993;9(3):127-138.

15) van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncology 2009;45(4-5):317-23.

16) Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. J Craniomaxillofac Surg 2016;44(4):331-6.

17) Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Head and neck tumours. World Health Organization;2005.

18) Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. J Oral Pathol Med 2008;37(2):63-69.

19) Horch HH, Gerlach KL, Shaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. Int J Oral Maxillofac Surg 2013;51:594-599.

20) Chandu A, Smith ACH. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:396-400.

21) Santos NR, Aciole GT, Marchionni AM, Soares LG, dos Santos JN, Pinhero AL. A feasible procedure in dental practice: the treatment of oral dysplastic hyperkeratitic lesions of the oral cavity with the CO2 laser. *Photomed Laser Surg* 2010;28(Suppl 2):S121-126.

22) Yang SW, Tsai CN, Chen TA. Treatment outcomes of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser- emphasis on the factors affecting recurrence. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:78-87.

23) Song PC, Franco RA. Use of laser-assisted photodynamic therapy for leukoplakia in the larynx. *Oper Tech Otolaryngol* 2011;22:142-145.

24) Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Blomena E, van der Waal I. Treatment results of CO2 laser vaporization in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis* 2013;19:212-216.

25) 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; 27:59-63.

26) Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia. *Br J Oral Maxillofac*

Surg. 2013;51(5):377-383

27) Novakovic D, Rickert S, Blitzer A. Office-based laser treatment of oral premalignant lesions. Oper Tech Otolaryngol 2011;22:159-164.

28) Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Moose CH, Akram S, Hopper C. Prospective evaluation of outcome after surgical transoral CO2 laser resection of T1/T2 oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112:180-187.

29) Wilder-Smith P, Arrastia AM, Liaw LH, Berns M. Incision properties and thermal effects of three CO2 lasers in soft tissue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;79(6):685–691.

30) Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S Jr. A case report of conservative management of extensive proliferative verrucous leukoplakia using a carbon dioxide laser. Photomed Laser Surg. 2013;31(4):183-187.

31) Wang, X., Ishizaki, NT, Matsumoto K. Healing process of skin after CO2 laser ablation at low irradiance: a comparison of continuous-wave and pulsed mode. Photomed Laser Surg. 2005;23(1):20–26.

32) Tuncer I, Ozçakir-Tomruk C, Sencift K, Cöloğlu S. Comparison of conventional surgery and CO2 laser on intraoral soft tissue pathologies and evaluation of the collateral thermal damage. Photomed Laser Surg. 2010; 28(1):75–79.

33) López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO2 laser and cold knife: a randomized trial. *Med Oral Pathol Cir Bucal*. 2013;18(1):38-44.

34) Pinheiro AL, Cavalcanti Das Neves, J, Lisboa de Castro JF, Lima Verde Santos JZ, Da fonseca Ribeiro De Sena KX, Brugne A Jr, Zanin FA, Matos De Oliveira MA. Comparison of the effects of the CO2 laser and chlorohexidine on the decontamination of infected cutaneous wounds: a histologic study in rats. *J Clin Laser Med Surg*. 2002;20(3):123–127.

35) Meltzer C. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: the case for laser excision. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(2):293–295.

36) Vedtofte P, Holmstrup P, Hjorting-Hansen E, Pindborg JJ . Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa.. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16(6):656-664.

37) van der Hem PS, Nauta, JM, van der Wal JE, Roodenburg JL . The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol*. 2005;41(1):31–37.

- 38) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Sys Rev* 2015;4:1.
- 39) 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;26(3):277-9.
- 40) Colella G, Lanza A, Tartaro GP: The therapy of leukoplakia of the oral cavity: A review of the literature. *Minerva Stomatol* 1995;44(6):301-10.
- 41) Deymes J: Contribution of the laser to maxillofacial surgery. Its possibilities(author's transl). *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1981;82(5):308-13.
- 42) Roodenburg JL, Horch HH: The CO₂ laser in oro-maxillary-facial surgery. *Fortschr Kiefer Gesichtschir* 1993;38:146-9.
- 43) Bornstein MM, Suter VG, Stauffer E, Buser D: The CO₂ laser in stomatology. Part 2. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2003;113(7):766-85.
- 44) Frame JW: Removal of oral soft tissue pathology with the CO₂ laser. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43(11):850-5.
- 45) Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE: CO₂ laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15(1):19-24.

46) Chu FW, Silverman S Jr, Dedo HH: CO₂ laser treatment of oral leukoplakia. *Laryngoscope* 1988;98(2):125-30.

47) Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A: Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:670-4.

48) Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, Marazza M, Zurrada S: Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1993;29(1):23-28.

49) Huerta N, Bagán JV, Cardona F, Lloria E, Jiménez Y, Basterra J: Oral lichen planus plaques and homogeneous leukoplakia: comparative results of treatment with CO₂ laser. *Acta Otorrinolaring Esp* 1999;50(7):543-547.

50) Gooris PJJ, Roondenburg JLN, Vermey A, Nauta JM: Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: A retrospective evaluation. *Oral Oncology* 1999;35:490-495.

51) Dunsche A, Härle F: Precancer stages of the oral mucosa: A review. *Laryngorhinootologie* 2000;79(7):423-7.

52) Thomson PJ, Wylie J: Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(2):145-153.

53) Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, Al-Khawalde M, Morcos M, Moose CA, Hopper C: CO₂ laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci* 2012;27:169-179.

54) Brouns E, Baart JA, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, Van der Waal I: Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Diseases* 2014;20(3):19-24.

55) Pedrosa A, Santos A, Ferreira M, Araújo C, Barbosa R, Medeiros L: Is carbon dioxide laser vaporization a valuable tool in the management of oral leukoplakia? A survey at an oncology hospital. *Lasers Med Sci* 2015;30(5):1629-30.

56) Chee M, Sasaki C: Carbon dioxide laser fiber for the excision of oral leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122(9):547-549.

57) Tambuwala A , Sangle A, Khan A, Sayed A: Excision of oral leukoplakia by CO₂ lasers versus traditional scapel: A comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 2014;13(3):320-327.

58) Del Corso G, Gissi DB, Tarsitano A, Costabile E, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP: Laser evaporation versus laser excision of oral leukoplakia: A retrospective study with long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:763-8.

59) Lim B, Smith A, Chandu A: Treatment of oral leukoplakia with carbon

dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;68(3):587-601.

60) Ishii J, Fujita K, Munemoto S, Komori T. Management of oral leukoplakia by laser surgery: Relation between recurrence and malignant transformation and clinicopathological features. *J Clin Laser Med Surg* 2004;22(1):27-33.

61) Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S Jr: Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109(6):949-953.

62) White JM, Chaundhry SI, Kudler JJ, Sekandari N, Schoelch ML, SilvermanJR S: Nd:YAG and CO₂ laser therapy of oral mucosal lesions. *J Clin Laser Med Surg* 1998;19:299-304.

63) Gendelman H, Actis AB, Ouri HO: Neodimium-Yag and CO₂ lasers in treatment of pre-cancerous lesions of the oral cavity. *Acta Stomatol Belg* 1993;90(2):95-101.

64) Goodson ML, Sugden K, Kometa S, Thomson PJ: Complications following interventional laser surgery for oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(7):597-600.

65) Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A: Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av. Odontoestomatol* 2009;25:83-97.

66) Ho MW, Field EZ, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN: Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. Br J Oral Maxillofac Surg 2013;51(7):594-9.

67) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: "Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin". Cancer 1953;6(5):963-968.

68) Thomson PJ: Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? Int J oral Maxillofac Surg 2002;31(3):262-266.

69) Feller L, Lemmer J: Cell transformation and the evolution of a field of precancerization as it relates to oral leukoplakia. Int J Dent 2011:321750.

70) Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK: Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminium garnet(Nd:YAG) laser surgery. Lasers Med Sci 2008;23:375-379.

71) Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia – to treat or not to treat. Oral Diseases 2016:doi:10.1111/odi.12443.