

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ ПОЛОСТИ РТА

К.А. Сазонова, И.Ю. Курицына, Ю.Н. Карташева

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет
Минздрава России

MODERN ASPECTS OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA

K.A. Sazonova, I.U. Kuritzina, U.N. Kartashova

Tver State Medical University

Статья представляет обзор современных взглядов на факторы риска малигнизации лейкоплакии полости рта и новейшие методы диагностики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: лейкоплакия полости рта, риск малигнизации, люминесцентное исследование, оптическая когерентная томография, иммуногистохимический анализ, цитологический анализ, 3,44 % раствор ретинола ацетата, куркумин, Nd: YAG – лазер, Er,Cr:YSGG – лазер, Er:YAG – лазер, диодный лазер, CO₂ – лазер, фотодинамическая терапия, криохирургия.,

Article presents the review of the modern conceptions of malignancy risk of oral leukoplakia and modern methods of diagnosis and treatment of the disease.

Keywords: oral leukoplakia, malignancy risk, luminescent study, optical coherence tomography, immunohistochemical analysis, cytology analysis, 3,44 % retinol acetate solution, curcumin, Nd: YAG – laser, Er,Cr:YSGG – laser, Er:YAG – laser, diode laser, CO₂ – laser, photodynamic therapy, cryosurgery.

Лейкоплакия – это хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ, характеризующееся патологическим ороговением эпителия, которое возникает, как правило, в ответ на хроническое экзогенное раздражение [1].

Известно, что лейкоплакия относится к факультативным предраковым заболеваниям, частота малигнизации которых четко не определена и, по данным разных исследователей, варьирует от 15 до 70% [3-5,11], что заставляет стоматологов проявлять онкологическую настороженность [13].

Встречаемость лейкоплакий по всему миру существенно различается. Среди 4000 пациентов одной немецкой стоматологической клиники различные формы лейкоплакии полости рта были обнаружены у 3,1 % пациентов, среди которых преобладали мужчины (4,3 % по сравнению с 1,9 % у женщин). На 100 % случаев обращающихся с лейкоплакией рта приходится 5,6 % предраковых состояний и 4,87 % случаев раннего рака [6,8].

Выводы о том, что риск малигнизации лейкоплакии полости рта зависит от пола, клинической формы и локализации были сделаны разными учеными в разные временные периоды [20,30,39,51]. Например, исследование в Судане показало, что лейкоплакия чаще малигнизируется у женского пола и в веррукозной форме [34].

Главной задачей стоматолога является своевременное выявление факторов риска, а именно, ранняя диагностика лейкоплакии полости рта.

Клинический протокол СТАР(стоматологическая ассоциация России) от 2013 г. рекомендует использовать люминесцентное исследование(метод наблюдения вторичного свечения тканей при облучении ультрафиолетом с длиной волны 365 нм с помощью фотодиагноскопа). В зависимости от вида и степени поражения наблюдают различной окраски и интенсивности цветные картины на слизистой оболочке(здоровая СОР отсвечивает бледным синевато-фиолетовым цветом), что позволяет получать более детальную информацию об очаге.

Также, авторы протокола выделяют такие методы диагностики, как ОКТ (оптическая когерентная томография) и электронно-микроскопическое исследование. ОКТ - метод локации микронеоднородностей сильно рассеивающих сред, позволяющий дифференцировать ороговеющую и неороговеющую слизистую оболочку, различать поверхностные (сосочки) и подповерхностные (кровеносные сосуды, железы) структуры слизистой оболочки рта. Второй метод – это морфологическое исследование объектов с помощью потока электронов, позволяющих изучить их структуру на молекулярном и субклеточном уровнях. Несмотря на перечисленные современные методы, диагностика посредством сбора анамнеза и визуальной инспекции остается основным методом [15,17].

К такому же выводу пришли испанские ученые, но тем не менее современные дополнительные методы диагностики лейкоплакии полости рта являются более достоверными и информативными [54]. Эти методы включают в себе иммуногистохимический и цитологический анализы. Различными авторами были проведены исследования для оценки эффективности биомаркера TNF- α (тумор-некротизирующий фактор) и TAM(тумор-ассоциированного макрофага) в качестве индикаторов лейкоплакии полости рта и других предраковых поражений. Были сделаны выводы о том, что TNF- α и TAM могут быть использованы для диагностики лейкоплакии полости рта и мониторинга ее трансформации в злокачественное образование [35,37,46].

Бразильские ученые провели исследования с целью выяснения значения мембранного белка е-кадгерина и структурного белка инволюкрина в диагностике лейкоплакии и других предраковых заболеваний. В результате, было выяснено, что иммуноэкспрессия белка е-кадгерина в тканях подтверждает гистопатологию, связанную с поражением лейкоплакией, а иммуноэкспрессия белка инволюкрина может говорить о развитии плоскоклеточного рака полости рта [48].

Цитологический анализ проводится как в пределах ротовой жидкости, так и соскоба с поверхности поражения в полости рта. R.K. Raman и соавторы

проводили цитоморфометрию, используя метиленовый-зеленый пиронин Y для выявления признаков лейкоплакии в пораженном участке. Зафиксированное уменьшение размеров клеток и увеличение их ядер, авторы предлагают принимать за достоверный диагностический показатель лейкоплакии [43]. В настоящее время большинство авторов считает, что в ротовой жидкости больше информации для цитологического анализа, чем в мазках соскоба [36,40,49,50]. Оба метода диагностики лейкоплакии являются современными и востребованными в течение последних 5 лет.

Так как лейкоплакия слизистой оболочки полости рта является полиэтиологичным заболеванием, лечение пациентов должно быть комплексным, воздействующим на все известные патогенетические звенья. Пациентам с установленным диагнозом лейкоплакии СОПР проводят обследование для выявления сопутствующей патологии [12,14]. Давно известно, что адекватная терапия сопутствующих заболеваний значительно повышает эффективность комплексного лечения этой патологии [7]. Существуют основные методы лечения, которые применимы для всех форм лейкоплакии. К ним относятся: профессиональная гигиена полости рта, санация и устранение воздействия химических и физических раздражающих факторов (никотин, смолы, эфирные масла, образующиеся при сгорании табака). Лечение должно осуществляться на фоне грамотно подобранной гигиены полости рта [16]. Зубные пасты, обладающие антимикробной активностью, приводят к снижению саливации, дисбиотическим сдвигам, снижая тем самым эффективность лечения. Поэтому при назначении гигиенических мероприятий больным лейкоплакией СОПР последние годы большое внимание уделяется зубным пастам на основе солевых компонентов, экстрактов трав и растений, имеющих щелочной рН. Компоненты этих зубных паст способствуют повышению слюноотделения, следовательно, усиливают очищающую функцию слюны путем изменения ее вязкости, нейтрализуют кислотосодержащие остатки пищи, повышая резистентность слизистой полости рта. Для повышения эффективности лечения эрозивно-язвенной формы лейкоплакии СОПР целесообразно проводить программу лечебных мероприятий на фоне использования соледержащей зубной пасты «Пародонтас» [18]. Местная терапия больных начинается с санации полости рта, а именно : устранения очагов одонтогенной инфекции.

В связи с нарушениями метаболизма больным с лейкоплакией показана витаминотерапия. Местное и общее применение витаминов А,Е и некоторых витаминов группы В было и до сих пор является стандартом лечения различных форм лейкоплакии [9].

В качестве традиционной местной терапии аппликационно следует применять 3,44 % раствор ретинола ацетата, а также 30% раствор токоферола, в результате чего истончается очаг гиперкератоза, нормализуются обменные процессы эпителия и функция клеточных мембран. В качестве общей витаминотерапии применяется 3,44% ретинола ацетата внутрь по 6-8 капель на кусок сахара 2 раза в день в течение месяца, а также 30% токоферол 3-5 капель в день [2].

A.S. Ribeiro и соавторы изучили эффективность местного применения бета-каротина, который является предшественником витамина А и мощным антиоксидантом. Благодаря своим свойствам бета-каротин является естественным иммуностимулятором, действующим неспецифично и повышающим иммунный потенциал организма независимо от вида антигенов. Исследование показало, что применение бета-каротина является достаточно эффективным, но может вызывать головную и мышечную боли у пациентов [42]. Также, к каротиноидным пигментам относится ликопин, который обладает выраженным антиоксидантным действием. В проведенном исследовании эффективность местного лечения лейкоплакии Таппейнера гелем, содержащим ликопин сравнили с эффективностью местного применения геля с экстрактом календулы. Применение геля с экстрактом календулы благодаря антисептическим и регенерирующим свойствам дает наиболее прогрессивные результаты в уменьшении очага поражения [47].

Интересным оказалось исследование воздействия куркумина при общем лечении лейкоплакии полости рта. Куркумин — основной куркуминоид, входящий в состав корневища куркумы, обладающий противоокислительным и противовоспалительным действием, а также имеющий хорошие иммуномодулирующие свойства. 6-ти месячное лечение куркумином в форме капсул показало хорошие результаты и положительный эффект в лечении лейкоплакии полости рта [29].

При веррукозной или эрозивно-язвенной формах показано радикальное лечение, которое подразумевает использование наиболее современных хирургических методов.

Лазерный метод лечения лейкоплакии полости рта обрел популярность вследствие того, что он позволяет удалить очаг поражения аккуратно, без кровотечения и не требует предварительной подготовки. Исследования показали, что углекислотный лазер является достаточно эффективным в лечении лейкоплакии полости рта и дает явный положительный результат при лечении веррукозной формы лейкоплакии, локализованной на десне и языке. [19,23,32,33].

Nd: YAG – твердотельный лазер, активной средой которого является иттрий-алюминиевый гранат (YAG), легированный ионами неодима (Nd). Лазер, который имеет в составе иттрий-алюминиевый гранат, легированный ионами эрбия называется Er:YAG. Данные виды лазера отличаются от углекислотного тем, что в качестве активной среды используется вещество в твердом состоянии, например кристаллы, активированные редкоземельными металлами. Nd:YAG также используется при удалении очагов поражения. В результате проведенных исследований и оценки эффективности выявлены положительные эффекты применения данного лазера, а также преимущества данного метода: безболезненность, удобство и экономичность [25].

Сравнительный анализ лазера Nd:YAG и углекислотного лазера показал, что последний обладает большей эффективностью в лечении лейкоплакии полости рта [24].

В настоящее время развитие лазерной техники привело к разработкам нового типа лазера на основе кристаллов - Er,Cr:YSGG (галлиево-скандий-иттриевый гранат, легированный ионами эрбия и хромия). Основной особенностью системы с кристаллами является гидрокинетический способ разрезания тканей. В исследовании Matulić N показана эффективность терапии очагов лейкоплакии, устойчивых к лечению ретиноидами с помощью лазера Er,Cr:YSGG и лазера Er:YAG [31].

Альтернативой вышеуказанным лазерам является диодный лазер, одним из положительных сторон которого является скорое заживление послеоперационной раны. Giri D и Kharadi UA выявили явные преимущества диодного лазера в лечении веррукозной формы [26,28]. Однако, О.Ф. Рабинович отметил рецидивы очагов лейкоплакии после использования данного метода [44].

Доказано, что в отличие от традиционного хирургического удаления очагов веррукозной лейкоплакии, лазерное удаление проходит без использования швов, образования послеоперационного отека и кровотечения, что делает лазерный метод распространенным среди пациентов [53]. Поэтому традиционная хирургия постепенно уходит на второй план в связи с достаточно большой эффективностью лазерных методов и криохирургии.

P. Carvalho Nogueira и соавторы сделали вывод, что криохирургия показала себя как достойный альтернативный метод лечения лейкоплакии, т.к. является безболезненной и обеспечивает низкий уровень постхирургической инфекции [22]. Напротив, M. Natekar отметил высокую эффективность диодного лазера в сравнении с криохирургией [38]. Несмотря на различие мнений, лазерные методы и криохирургия на сегодняшний день стоят почти на одной ступени, благодаря положительным свойствам, которые стали их преимуществами по сравнению с традиционной хирургией.

В последние годы отмечено увеличение интереса к фотодинамической терапии. Данный метод основан на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов, которые вводятся внутривенно, перорально и аппликационно, и воздействия на пораженные участки видимого света определенной длины волны [21,52]. Фотодинамическая терапия имеет преимущества при лечении веррукозной формы лейкоплакии и является инновационным и эффективным методом [41,45,55].

Фотодинамическая терапия может быть использована как способ неинвазивного лечения лейкоплакии, но является неэффективной при воздействии на обширные и кератинизированные очаги. Вследствие этого, для повышения эффективности терапии обширных очагов лейкоплакии рекомендуют использовать фотодинамическую терапию в сочетании с углекислотным лазером [56,57].

При сравнении криохирургии и фотодинамической терапии предпочтение отдается неинвазивному методу фотодинамической терапии, который действует локализовано и не разрушает коллагеновую структуру, а также является менее болезненным и более эстетичным [27].

Как было сказано выше, лейкоплакия является факультативным предраковым заболеванием, что требует от врача-стоматолога особой внимательности и настороженности, а также знания современных методов диагностики. Понимание этого обязывает врача-стоматолога проявлять настороженность при обнаружении различных поражений полости рта, для чего существует многообразие современных методов диагностики. Указанные в данном литературном обзоре современные методы лечения лейкоплакии позволяют сделать вывод, что при выборе метода лечения следует учитывать клиническую форму лейкоплакии полости рта, а комплексный подход является ключом к эффективной терапии этого заболевания.

Литература

1. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. Заболевания слизистой оболочки полости рта/ Г.М. Барер.- Москва: ГЕОТАР-мед, 2015. -256 с. - ISBN 978-5-9704-3460-4
2. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. Часть 3 : Заболевания слизистой оболочки полости рта./ Барер Г.М.// М.: ГЭОТАР – Медиа ,2005. – С.54 – 63. ISBN: 978-5-9704-0092-0
3. Банченко, Г.В. Проблемы заболеваний слизистой оболочки полости рта/ Г.В. Банченко.// Зубоврачебный вестник. 1993.-№ 1.-С. 13-18.
4. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов/ Г.В.Банченко.- М.: Медицина, 1979.-190 с.
5. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека/ В.Л. Быков. – Москва: ГЕОТАР-мед, 2014. – 624 с. ISBN 978-5-9704-3011-8
6. Борк К. *Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство*: пер. с нем./ Борк К., Бургдорф В., Хеде Н. — М.: Мед. лит., 2011. — 448 стр. ISBN 978-5-91803-005-9
7. Головина Н.А. Особенности лечения хронических заболеваний слизистой оболочки полости рта / Головина Н.А.// Бюлл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд. РАМН. – Иркутск, 1996. – Вып. 1–2. – С.60–62.
8. *Заболевания слизистой оболочки полости рта* / Данилевский Н. Ф., Леонтьев В. К., Несин А. Ф., Рахний Ж. И. - Учебное пособие, ОАО «Стоматология», Москва, 2001. — 271 с.
9. Клиническая патофизиология для стоматолога / В.Т. Долгих, И.Е. Матусов, В.И. Чесноков и др.// М.; Н. Новгород, 2000. - 200 с.
10. Ласкарис Д. Лечение заболеваний слизистой оболочки рта: Руководство для врачей./ Ласкарис Д. // – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 304 с.
11. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта/ Л.М Лукиных. – Нижний Новгород: НижГМА, 2000. - 367 с. ISBN 5-7032-0335-X
12. Луцкая, И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.К. Луцкая.// М.: Медлит, 2006. - 288 с.

13. Мещерякова, Ю.Г. Своевременное выявление онкологических заболеваний в полости рта/ Миляев С.В. , Леонова О.М. // Молодой ученый. – 2018.-№7.- С.105-113
14. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / И.И. Олейник, В.Н. Покровский, В.Н. Царев и др. // Тез. докл. VI Всерос. съезда микробиологов и паразитологов. М., 1991. - С. 120-122.
15. Рабинович И.М. Новые возможности диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта./ Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Островский А.Д. // Стоматология. -2007. – Спецвыпуск. – с. 37-40.
16. Улитовский С. Средства индивидуальной гигиены полости рта./ Улитовский С.// – Человек. – 2002.
17. Фомина Ю.В., Оптическая когерентная томография в диагностике заболеваний слизистой оболочки рта / Фомина Ю.В., Гажва С.И.// Нижегородский медицинский журнал – приложение «Стоматология». – 2003 г. – с.122-124
18. Хубутя Б.Н.Сравнительные аспекты сочетанного использования солесодержащих зубных паст и коллагеновых препаратов при лечении плоского лишая и лейкоплакии слизистой оболочки полости рта./ Хубутя Б.Н., Осипова Т.Л. // Естественные и технические науки. – 2011. – № 6 (56). – С. 205–209.
19. Treatment results of CO2 laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia./ Brouns ER, Baart JA , Karagozoglu KH, Aartman IH, Bloemena E, van der Waal I. // Oral Dis. -2013
20. The malignant transformation of leukoplakia of the oral cavity. A review of the literature and clinical case reports/ Colella G, De Luca F, Lanza A, Tartaro GP.// Minerva Stomatol.-1995 Jun;44(6):291-300.
21. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia./ Chen Q, Dan H, Tang F, Wang J, Li X, Cheng J, Zhao H, Zeng X. // Int J Oral Sci. 2019
22. Cryosurgery with refrigerant gas as a therapeutic option for the treatment of leukoplakia: a case report./ Carvalho Nogueira PT, Brasil O Jr, Albuquerque Neto AD, Nogueira Filho LL, Souza BL, Laureano Filho JR. // Gen Dent.- 2016.
23. Chainani-Wu N. A case report of conservative management of extensive proliferative verrucous leukoplakia using a carbon dioxide laser./ Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S Jr // Photomed Laser Surg. - 2013.
24. Laser evaporation versus laser excision of oral leukoplakia: A retrospective study with long-term follow-up./ Del Corso G, Gissi DB, Tarsitano A, Costabile E, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP. // J Craniomaxillofac Surg. - 2015.
25. Das S. Neodymium:Yttrium aluminum garnet laser in the management of oral leukoplakia: A case series./ Das S, Mohammad S, Singh V, Gupta S. // Contemp Clin Dent . – 2015.
26. Giri D. Diode laser: In treatment of recurrent verrucous leukoplakia. / Giri D, Agarwal N, Sinha A, Srivastava S, Mishra A. // Contemp Clin Dent. -2016.

27. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia./ Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, Latos W, Koszowski R, Sieroń A.// Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012
28. Treatment of Oral Leukoplakia with Diode Laser: a Pilot Study on Indian Subjects. / Kharadi UA, Onkar S, Birangane R, Chaudhari S, Kulkarni A, Chaudhari R. // Asian Pac J Cancer Prev.- 2015
29. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase IIB Trial of Curcumin in Oral Leukoplakia./ Kuriakose MA, Ramdas K, Dey B, Iyer S, Rajan G, Elango KK, Suresh A, Ravindran D, Kumar RR, R P, Ramachandran S . // Cancer Prev Res (Phila) – 2016.
30. Lan AX. Analysis of risk factors for carcinogenesis of oral leukoplakia/ Guan XB, Sun Z.// Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.- 2009 Jun;44(6):327-31.
31. Comparison of Er:YAG and Er,Cr:YSGG Laser in the Treatment of Oral Leukoplakia Lesions Refractory to the Local Retinoid Therapy./Matulić N, Bago I, Sušić M, Gjorgievska E, Kotarac Knežević A, Gabrić D.// Photobiomodul Photomed Laser Surg.- 2019.
32. Mogedas-Vegara A.Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature./ Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. // J Craniomaxillofac Surg. - 2016.
33. Mogedas-Vegara A. The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective study of 65 patients./ Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. // J Craniomaxillofac Surg. - 2015.
34. Mustafa MB, Hassan MO, Alhusein A, Mamoun E, El Sheikh M, Suleiman AM. Oral leukoplakia in the Sudan: clinicopathological features and risk factors. Int Dent J. 2019 Dec;69(6):428-435.
35. Mori K. Tumor-associated macrophages in oral premalignant lesions coexpress CD163 and STAT1 in a Th1-dominated microenvironment./ Mori K, Haraguchi S, Hiori M, Shimada J, Ohmori Y. // BMC Cancer. 2015 Aug 5
36. Mulki S.Oral rinse-based cytology and conventional exfoliative cytology: a comparative study./ Mulki S, Shetty P, Pai P. // J Cancer Res Ther. 2015
37. Nandan SRK. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma./ Nandan SRK, Kulkarni PG.// Asian Pac J Cancer Prev. 2019
38. A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery./ Natekar M, Raghuvver HP, Rayapati D, Shobha ES, Prashanth NT, Rangan V, Panicker AG. // J Clin Exp Dent. - 2017.
39. Leukoplakia of the oral cavity and real possibility of malignant transformation/ Palattella G, Mangani F, Palattella L, Caruso F, Palattella P.// Stomatol Mediterr. 1985 Apr-Jun;5(2):181-93.
40. Pereira T. Comparative analysis of oral rinse-based cytology and conventional exfoliative cytology: A pilot study./ Pereira T, Kesarkar K, Tamgadga A, Bhalerao S, Shetty S// J Cancer Res Ther. 2018 Jul-Sep

41. Pietruska M. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia./ Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M. // Photodiagnosis Photodyn Ther. - 2014.
42. Ribeiro AS. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia./ Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. // Int J Dent – 2010.
43. Raman RK. The Diagnostic Role of Methyl Green-Pyronin Y Staining in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma: An Exfoliative Cytology-Based Cytomorphometric Analysis./ Raman RK, Kamboj M, Narwal A.// Acta Cytol. 2019
44. Analysis of comprehensive treatment of oral leukoplakia by laser ablation./ Rabinovich OF, Semkin VA, Kasparov AS, Agapitova LP, Bezrukov AA. // Stomatologiya (Mosk). -2016.
45. Romeo U. Proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report./ Romeo U, Russo N, Palaia G. // Ann Stomatol (Roma). – 2014.
46. Intraepithelial CD163⁺ macrophages in tongue leukoplakia biopsy: A promising tool for cancer screening./ Shigeoka M, Koma YI, Kodama T, Nishio M, Akashi M, Yokozaki H. // Oral Dis. 2019 Dec 30.
47. Singh M. Comparison of effectiveness of Calendula officinalis extract gel with lycopene gel for treatment of tobacco-induced homogeneous leukoplakia: A randomized clinical trial./ Singh M, Bagewadi A // Int J Pharm Investig – 2017.
48. Expression of E-cadherin and involucrin in leukoplakia and oral cancer: an immunocytochemical and immunohistochemical study./ Silva AD, Maraschin BJ, Laureano NK, Daroit N, Brochier F, Bündrich L, Visioli F, Rados PV// Braz Oral Res. 2017 Mar 6;
49. Exfoliative cytology for oral precancer diagnosis./ Sahu A, Gera P, Pai V, Dubey A, Tyagi G, Waghmare M, Pagare S, Mahimkar M, Murali Krishna C. // J Biomed Opt. 2017
50. Shaila M. A new approach to exfoliative cytology: A comparative cytomorphometric study./ Shaila M, Shetty P, Pai P// Indian J Cancer. 2016 Jan-Mar;
51. Speight PM. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy/ Khurram SA, Kujan O.// Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.- 2018 Jun;125(6):612-627.
52. Selvam NP. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: A pilot study. / Selvam NP, Sadaksharam J, Singaravelu G, Ramu R. // J Cancer Res Ther.- 2015.
53. Tambuwala A. Excision of Oral Leukoplakia by CO2 Lasers Versus Traditional Scalpel: A Comparative Study./ Tambuwala A, Sangle A, Khan A, Sayed A. // J Maxillofac Oral Surg. - 2014
54. Vinicius C. Carrard, Isaac van der Waa. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists./ Vinicius C. Carrard, Isaac van der Waa.// Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018 Jan; 23(1)
55. Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review./ Vohra F, Kheraif AA, Qadri T. // Photodiagnosis Photodyn Ther. - 2015.

56. The Combination of Photodynamic Therapy and Fractional CO₂ Laser for Oral Leukoplakia: Case Series./Yao Y, Shen X, Shi L, Tang G, Wu L. // Photodiagnosis Photodyn Ther. –2019.

57. Treatment of oral refractory large area mucosal leukoplakia with CO₂ laser combined with photodynamic therapy: Case report./ Zhang Y, Zhang L, Yang D, Zhang G, Wang X. // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2017.