©Коллектив авторов, 2013
УДК 616.311.1-002.289

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №5

Л.О. Скородумова [1], А.А. Мураев[1], Е.В. Володина[1, 3], С.Ю. Иванов[2], Н.В. Гнучев[1], Г.П. Георгиев[1], С.С.Ларин[1,3]

ЛЕЙКОПЛАКИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА: КЛАССИФИКАЦИЯ, ГИСТОПАТОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

[1] Институт биологии гена РАН, Москва,
[2] Нижегородская государственная медицинская академия,
[3] Российский государственный медицинский университет, Москва

Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта (СОПР) – потенциально злокачественное заболевание, характеризующееся способностью трансформироваться в плоскоклеточный рак. Стандартным методом выявления лейкоплакии является клинический осмотр полости рта стоматологом. Помочь обнаружить невидимые при клиническом осмотре поражения и определить риск злокачественной трансформации, смогут дополнительные методы скрининга и дифференциальной диагностики рака и потенциально злокачественных заболеваний СОПР, которые критически рассмотрены в данном обзоре. В настоящее время ни один вид активного лечения лейкоплакии СОПР не гарантирует отсутствие рецидивов или озлокачествления. Поэтому выявление больных лейкоплакией с высоким риском трансформации и их дальнейшее наблюдение представляется рациональным методом профилактики рака СОПР.

Ключевые слова: предраковые заболевания, лейкоплакия СОПР, плоскоклеточный рак СОПР, дисплазия эпителия, автофлюоресценция, оптическая когерентная томография.

Лейкоплакия СОПР – потенциально злокачественное заболевание

Лейкоплакия СОПР – хроническое заболевание, имеющее риск озлокачествления, клинически характеризуется нарушением ороговения слизистой оболочки. По Классификации опухолей головы и шеи ВОЗ 2005 г. лейкоплакия СОПР вместе с эритроплазией/эритроплакией относится к эпителиальным предраковым заболеваниям СОПР [4]. Термин «предраковые заболевания» предполагает, что все описанные под этим термином заболевания обязательно трансформируются в рак СОПР, но в действительности это не так. Поэтому Рабочей группой ВОЗ в 2005 г. было рекомендовано использовать термин «потенциально злокачественные заболевания» [51]. Разделение предрака на предраковые заболевания и предраковые состояния [4] не было одобрено, вместо этого рекомендовано применять единый термин «потенциально злокачественные заболевания СОПР» [51]. По-видимому, эти рекомендации будут учтены в следующем издании Классификации опухолей ВОЗ, и их надо отражать и в русскоязычной терминологии. Однако маловероятно чтобы термин «потенциально злокачественные заболевания СОПР» смог полностью заменить термин «предрак СОПР» в России, так как это достаточно громоздкое наименование.

Определение лейкоплакии СОПР

В настоящее время основным определением лейкоплакии СОПР является предложенное в 1978 г. [54]. Рабочая группа ВОЗ в 2005 г. подтвердила это определение с небольшими изменениями: «термин лейкоплакия должен использоваться для обозначения белых бляшек СОПР при исключении всех (иных) известных заболеваний, которые не имеют повышенного риска трансформации в рак» [51]. Лейкоплакия СОПР – это клинический термин, он не подразумевает наличие определенной гистологической картины.

Клинические типы лейкоплакии СОПР

В России общепринятой является классификация А.Л. Машкиллейсона [1], которая подразделяет лейкоплакию СОПР на простую (плоскую), веррукозную, эрозивно-язвенную, мягкую и лейкоплакию Таппейнера (никотиновый стоматит). В международной практике различают 2 основных клинических типа лейкоплакии СОПР: гомогенную и негомогенную лейкоплакию [51]. Это разделение на типы основано на морфологических характеристиках, но имеет некоторое прогностическое значение. Гомогенная лейкоплакия СОПР имеет относительно низкий риск злокачественной трансформации [45]. Рабочая

группа ВОЗ в 2005 г. посчитала, что разделение лейкоплакии СОПР на клинические типы неточно и имеет ограниченную ценность. Значимой характеристикой является наличие чередующихся белых и красных участков в лейкоплакии СОПР. Такие лейкоплакии имеют повышенный риск трансформации в плоскоклеточный рак СОПР и должны называться эритролейкоплакиями [51].

Диагностика лейкоплакии СОПР

Выявление пациентов с лейкоплакией и их дальнейшее наблюдение представляется рациональным методом профилактики рака СОПР. По данным U. Rao и соавт. [35] до 30% всех плоскоклеточных карцином СОПР развиваются на фоне длительно существующих очагов лейкоплакии. Несмотря на возможность профилактики рака СОПР, он обнаруживается в 70,5% случаев в III или IV стадиях [2]. Основным методом выявления изменённой СОПР является клинический осмотр, проводимый стоматологом. Этот метод имеет достаточно высокую чувствительность (0,85) и специфичность (0,97) [7]. Кроме того, было продемонстрировано, что регулярный стандартный осмотр полости рта помогает снизить смертность и повысить уровень 3-летней выживаемости у мужчин с вредными привычками, увеличивающими риск развития рака [39]. Поэтому возможной причиной несвоевременного выявления рака СОПР может быть сниженная онкологическая настороженность стоматологов. Также качество обследования зависит от внимательности, знаний и опыта стоматолога. В результате опросов, было выяснено, что многие стоматологи считают, что имеют недостаточно знаний о раке СОПР и потенциально злокачественных заболеваниях СОПР [10]. Исходя из вышесказанного, рекомендуется обратить больше внимания на предраковые заболевания СОПР практикующих стоматологов и студентов стоматологических институтов [28].

При клиническом обследовании может быть поставлен только предварительный диагноз «лейкоплакия СОПР», когда преимущественно белое поражение не может быть ясно определено как любое другое заболевание СОПР [51]. Обязательной является биопсия. Окончательный диагноз ставится только после того, как исключены любые этиологические причины (кроме использования табака или плодов арековой пальмы) и патогистологическое исследование не подтвердило любое другое специфическое заболевание СОПР [51].

Дифференциальную диагностику лейкоплакии СОПР проводят с белым губчатым невусом, фрикционным кератозом, хроническим прикусыванием щеки, острым псевдомембранозным кандидозом, лейкоэдемой, красным плоским лишаем, красной волчанкой, никотиновым стоматитом и т.д. [51].

Оценка гистологических нарушений при лейкоплакии СОПР

Согласно Классификации опухолей полости рта и носоглотки ВОЗ 2005 г. гистологически лейкоплакия может проявляться гиперплазией и/или дисплазией, признаки инвазии должны отсутствовать. Гиперплазия может происходить в слое шиповатых клеток (акантоз) и/или в слое базальных/парабазальных клеток. Архитектура ткани при этом сохраняет нормальную стратификацию, клеточная атипия отсутствует. Под дисплазией подразумевается нарушение архитектуры ткани и/или атипия клеток. Чем более выражены или многочисленны признаки нарушения архитектуры ткани и атипия клеток в биопсии, тем тяжелее степень дисплазии. Выделяют слабую, умеренную и тяжелую степени дисплазии [4]. Случаи, при которых имеются большинство или все указанные гистологические изменения, рассматривают как карцинома *in situ*.

Существует большая вариабельность в интерпретации отдельных критериев оценки степени эпителиальной дисплазии СОПР, несмотря на то, что практически все гистологи узнают и принимают эти критерии [9,19]. Рабочая группа ВОЗ в 2005 г. предложила сократить 4 степени эпителиальной дисплазии СОПР до 2: «нет/сомнительная/слабая» – низкий риск, «умеренная или тяжелая» предполагает высокий риск [52]. Сокращение числа выборов с 4 до 2 может повысить вероятность согласия между гистологами, что уже было недавно продемонстрировано [20].

Дисплазия СОПР считается прогностическим маркером потенциально злокачественных заболеваний. Частота злокачественной трансформации лейкоплакии СОПР без дисплазии составляет около 1% [6,45], а с дисплазией существенно выше – 15-17% [6,42,45]. Отмечен больший риск у пациентов с умеренной и тяжелой дисплазией [42]. Конкретные значения частоты озлокачествления лейкоплакии СОПР отличаются в разных исследованиях [52].

На выраженность дисплазии могут повлиять грибковая или вирусная инфекция, наличие которых необходимо отражать в диагнозе: «дисплазия СОПР, ассоциированная с инфекцией Candida», «дисплазия СОПР, ассоциированная с инфекцией вирусом папилломы человека» [52].

Дополнительные методы исследования лейкоплакии СОПР

При клиническом осмотре полости рта невозможно выявить те предраковые заболевания и карциномы, которые никак не проявляются на слизистой оболочке [49]. Поэтому требуется неинвазивный метод скрининга, с помощью которого можно было бы обнаружить предраковые заболевания и карциномы. Также желательно, чтобы этот метод не требовал специальной квалификации и позволял определить вероятность злокачественной трансформации предракового заболевания.

В настоящее время разрабатывается большое количество новых методов скрининга и диагностики предрака и рака СОПР, но оценить их эффективность на основании результатов исследований достаточно трудно. Референсным методом диагностики предраковых заболеваний и рака СОПР является патогистологическое исследование биопсийного образца. Однако неэтично подвергать биопсии пациентов, у которых при осмотре и тестировании не было выявлено никаких признаков патологии СОПР. Соответственно теряется основная часть объектов с действительно отрицательным или ложноположительным результатом тестирования. Иногда в результате исследования предлагаемой методики выявляются гораздо более существенные недостатки, из-за которых становится очевидным, что эта методика не подходит в качестве стандартного дополнительного метода скрининга предрака и рака СОПР. К таким методам можно отнести витальную окраску толуидиновым синим и исследование хемилюминисценции СОПР. В научных исследованиях была оценена эффективность использования толуидинового синего для скрининга рака и предрака СОПР: метод имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность [11]. Толуидиновый синий помогает выявлять рак СОПР, но окрашивает лишь около 50% дисплазий [11,12]. Кроме того, результаты применения толуидинового синего очень сильно зависят от опытности исследователя. Хемилюминисценция СОПР исследуется для выявления предраковых заболеваний и рака СОПР в системах ViziLite Plus (Zila Pharmaceuticals, США) и др. Показатели чувствительности и специфичности системы ViziLite сильно варьируют между испытаниями от высоких показателей до 0 [8,27]. Это обусловлено тем, что белую окраску приобретают не только потенциально злокачественные заболевания СОПР, но и доброкачественные, такие как лейкоэдема, фрикционный кератоз [8,16]. Некоторые авторы заключали, что применение системы ViziLite принесло мало пользы в выявлении патологий или постановке диагноза по сравнению с применением только стандартного клинического осмотра полости рта [8,27].

Дополнительными методами скрининга предрака и рака СОПР, которые имеют больше перспектив, чтобы стать стандартными методами скрининга, являются щеточная биопсия, исследование автофлюоресценции, микроскопия *in vivo* и оптическая когерентная томография. Щеточная биопсия разработана в 1999 г. CDx Laboratories (Suffren, США) как промежуточный этап между клиническим осмотром и биопсией [44]. Предполагается, что с помощью щеточной биопсии могут быть исследованы поражения СОПР, которые по своим клиническим характеристикам маловероятно имеют злокачественную природу и которые поэтому не исследуются гистологически. При атипическом или положительном результате пациент направляется на биопсию для постановки окончательного диагноза. Результаты исследований чувствительности и специфичности методики варьируют (71-100% и 32-100%, соответственно) [32,41,44]. Щеточная биопсия высокочувствительна при раке СОПР и тяжелой дисплазии СОПР, но при применении ее к доброкачественным патологиям точность падает и увеличивается количество ложноположительных результатов [22]. В опубликованных исследованиях не проводилось патогистологическое исследование пациентов с клинически нормальной СОПР, что не дает права сделать окончательных выводов об эффективности щеточной биопсии.

Исследование автофлюоресценции ткани является перспективным направлением разработки методов скрининга и диагностики предрака и рака СОПР. Автофлюоресценцией ткани называется излучение флюоресцентного света тканью в результате облучения ее УФ или интенсивным синим светом. При различных патологических процессах в слизистой оболочке и подслизистой строме изменяется распределение и концентрация флюорофоров, что изменяет спектр излучаемой флюоресценции по сравнению с нормальной тканью. На основе этого свойства разработан простой ручной прибор VELscope (LED Dental Inc., США) для визуализации флюоресценции ткани при облучении интенсивным синим (400-460 нм) светом. С помощью VELscope эффективно дифференцируется рак СОПР и патологии СОПР с высоким риском озлокачествления от нормальной СОПР [17,21], определяются невидимые невооруженным глазом границы патологического очага с целью снижения количества рецидивов [33]. Однако при использовании VELscope для выявления заболеваний СОПР, по клиническим характеристикам не ассоциирующихся со злокачественными процессами, его чувствительность

падает до 50%, а специфичность – до 38,9% [27]. Иначе говоря, этот метод может дать стоматологу ложное чувство безопасности [15,27].

Повысить специфичность и чувствительность исследования автофлюоресценции тканей позволяют приборы для регистрации спектра с определенной глубины. С помощью спектроскопии автофлюоресценции можно избирательно регистрировать эпителиальную флюоресценцию [43]. В настоящее время идет работа над созданием математического аппарата для обработки этих спектров [30]. Однако с помощью спектроскопии можно исследовать лишь небольшой участок слизистой оболочки. Поэтому рационально сначала определять зоны интереса устройством, предназначенным для визуализации автофлюоресценции больших участков слизистой оболочки с последующей автоматизированной обработкой получаемых данных. Тем более, что устройства такого формата существуют, и их эффективность уже исследована [34,37].

Микроскопия *in vivo* может быть осуществлена с помощью конфокальной или мультифотонной технологии. При этом получаются трехмерные изображения поля 200-400 мкм с разрешением в 1 мкм, где структура ткани может быть оценена практически с точностью гистологического исследования [5,25]. Однако эти приборы очень дороги, а обработка данных требует специальной квалификации, поэтому для того, чтобы применять этот метод в условиях клиники, требуется усовершенстовать его технически.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – это метод неинвазивного формирования изображений поверхностных слоев тканей с разрешением 10-15 мкм в реальном времени. Метод основан на использовании волн ближнего инфракрасного диапазона (~1 мкм) для эхозондирования. При клиническом тестировании отечественной ОКТ системы для распознавания заболеваний слизистой оболочки полости рта его чувствительность была оценена в 83 %, а специфичность в 98 % [3]. В предварительном исследовании ОКТ системы Niris™ (Imalux, США) была показана чувствительность 93,1% и специфичность 93,1% дифференциации рака и карциномы *in situ* от незлокачественных заболеваний СОПР [53].

Результаты этих тестов позволяют говорить о том, что метод ОКТ является одним из самых перспективных и высокоинформативных диагностических методов в распознавании неоплазии СОПР. Включение методов ОКТ в комплексное обследование СОПР наиболее целесообразно для объективной, атравматичной оценки состояния СОПР при распространенной форме заболевания; для проведения динамического неинвазивного контроля за состоянием СОПР [3].

Обобщая вышесказанное, уже разработаны достаточно эффективные дополнительные методы скрининга предраковых заболеваний СОПР, готовые к использованию в клинической практике. Но все эти полезные разработки могут остаться невостребованными, если стоматологи не будут уделять должное внимание предраковым заболеваниям СОПР, рассматривая их скрининг и диагностику как профилактику рака СОПР.

Методы лечения лейкоплакии СОПР

Хирургическое удаление лейкоплакии СОПР

Хотя хирургическое удаление является мероприятием первого выбора для лечения лейкоплакии СОПР большинством ведущих специалистов, не было проведено ни одного убедительного рандомизированного контролируемого исследования, которое бы показало, что хирургическое удаление лейкоплакии СОПР снижает риск ее озлокачествления [23]. Было выяснено, что разница между частотой возникновения рака СОПР у пациентов с лейкоплакией, подвергнутых хирургическому лечению, и нелеченых пациентов, незначительна [38]. Однако известно, что при гистопатологическом исследовании иссеченной ткани предраковых поражений достаточно высока частота (до 10%) обнаружения рака, при этом в биопсийном образце рак отсутствует [13]. Для удаления лейкоплакии могут быть использованы CO_2-, NdYAG-, KTP-лазеры [18,38,50]. Криохирургия не является оптимальным методом удаления патологического очага, так как уровни рецидивирования и озлокачествления выше, чем при других методах хирургии [18,38]. На настоящий момент ни один из методов физического удаления лейкоплакии СОПР не может гарантировать долговременного избавления от рецидива или озлокачествления.

Методы неинвазивного лечения лейкоплакии СОПР

Было проведено 9 рандомизированных контролируемых исследований воздействия лекарственных средств на лейкоплакию СОПР [24]. Хемопревентивные агенты включали местное и системное применение витамина А и ретиноидов, системное применение бета-каротина, ликопена, кеторолака (ополаскивание рта), местное применение блеомицина и смеси чая (местно и системно). Исследования системного применения бета-каротина [40] и ликопена [46] показали слабое положительное действие на лейкоплакию СОПР по сравнению с контролем. Витамин А и ретиноиды также оказались лишь в небольшой степени эффективными [14,31,40,48]. Кроме того, у пациентов, которые отвечали на ле-

чение, была высокой частота рецидивирования (20-64%) [24]. Ингибитор циклооксигеназы 2 кеторолак (ополаскивание рта) хорошо переносился, но не показал большего воздействия на лейкоплакию, чем плацебо [29]. В итоге, ни один метод лечения лейкоплакии СОПР, подвергшийся рандомизированному контролируемому исследованию, не способен предотвратить возможность злокачественной трансформации и рецидивов.

К лейкоплакиям СОПР, ассоциированным с инфекцией ВПЧ, может быть применена специфическая терапия. Однако такие препараты как имиквинод подходят только для наружного применения, а использование их на СОПР не одобрено. Методом терапии лейкоплакии СОПР, ассоциированной с кандидозом, может быть использование антифунгальных препаратов. Хотя есть данные, что избавление от Candida при хроническом гиперпластическом кандидозе уменьшает степень дисплазии [47], нет сведений о снижении риска злокачественной трансформации лейкоплакии СОПР после избавления от инфекции.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это еще один неинвазивный метод лечения предраковых заболеваний и рака СОПР. Лечебный эффект ФДТ обусловлен нетермической фотохимической реакцией, которая протекает в присутствии фотосенсибилизатора, кислорода и видимого света. Для лечения лейкоплакии в качестве фотосенсибилизатора в основном применяют 5-аминолевулиновую кислоту, которую наносят наружно в концентрации 10-20% с последующим облучением диодным лазером. При этом клинические признаки лейкоплакии полностью исчезают у 25-80% пациентов [36]. Некоторые пациенты не отвечают на лечение. Уровень рецидивирования в разных исследованиях варьирует от 0 до 20% [36].

Таким образом, в настоящее время ни один вид активного лечения лейкоплакии СОПР не гарантирует отсутствие рецидивов или озлокачествления. Поэтому длительное регулярное наблюдение может оказаться столь же полезным, как и активное лечение [42]. В этом случае целью является обнаружение злокачественной трансформации на самой ранней стадии, что позволит лечить ее наиболее эффективно и обеспечит наилучший возможный прогноз. Оно подразумевает регулярное клиническое и гистологическое обследование лейкоплакии СОПР, по меньшей мере, раз в год даже если поражение было полностью иссечено [26].

Заключение

В настоящее время все более актуальным методом ранней диагностики и профилактики рака СОПР становиться выявление пациентов с предраковыми заболеваниями и их дальнейшее наблюдение. В связи с этим активно ведется разработка и исследование эффективности новых методов скрининга и диагностики потенциально злокачественных заболеваний СОПР. Маловероятно, что стандартным методом скрининга предраковых заболеваний СОПР станет витальная окраска толуидиновым синим или исследование хемилюминисценции, так как они имеют недостаточную специфичность, их результаты зависят от опытности специалиста. Больше перспектив, чтобы стать стандартными методами скрининга, имеют щеточная биопсия, исследование автофлюоресценции, микроскопия *in vivo*. Оптическая когерентная томография на данный момент является одним из самых высокоинформативных диагностических методов в распознавании неоплазии СОПР. Несмотря на совершенствование технологий, основным методом скрининга остается клинический осмотр полости рта стоматологом. Так как эффективность осмотра сильно зависит от онкологической настороженности стоматологов, рекомендуется обратить больше внимания на предраковые заболевания практикующих стоматологов и студентов стоматологических ВУЗов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машкиллейсон А. Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. – М.: Медицина. — 1970.
2. Чиссов В. И. , Старинский В. В. , Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. – М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2010. — 195 с.
3. Фомина Ю. В. Гладкова Н. Д. Леонтьев В. К. и др. Оптическая когерентная томография в оценке состояния слизистой оболочки полости рта. Сообщение II. Доброкачественные и злокачественные заболевания // Стоматология. – 2004. – № 4. – С. 25-32.
4. Barnes L., Eveson J. W., Reichart P., Sidransky D. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. – Lyon: IARC Press, 2005.
5. Clark A. L., Gillenwater A. M., Collier T. G. *et al.* Confocal microscopy for real-time detection of oral cavity neoplasia // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 4714-4721.
6. Cowan C. G., Gregg T. A., Napier S. S. et al. Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation // Oral Dis. – 2001. – Vol. 7. – P. 18-24.
7. Downer M. C., Moles D. R., Palmer S., Speight P. M. A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 40. – P. 264-73.
8. Farah C. S., McCullough M. J. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions // Oral Oncol. – 2007. – Vol. 43. – P. 820-824.
9. Fischer D. J, Epstein J. B, Morton T. H, Schwartz S. M. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of

oral pre-malignant and malignant lesions // J. Oral Pathol. Med. – 2004. – Vol. 33. – P. 65-70.

10. Forrest J. L., Horowitz A. M., Shmuely Y. Dental hygienists' knowledge, opinions, and practices related to oral and pharyngeal cancer risk assessment // J. Dent. Hyg. – 2001. – Vol. 75. – P. 271-281.
11. Gray M. G. L., Burls A., Elley K. The clinical effectiveness of toluidine blue dye as an adjunct to oral cancer screening in general dental practice. A West Midlands Development and Evaluation Service Report. 2000. http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/wmhtac/pdf/toludine_blue.pdf
12. Gupta A., Singh M., Ibrahim R., Mehrotra R. Utility of toluidine blue staining and brush biopsy in precancerous and cancerous oral lesions // Acta Cytol. – 2007. – Vol. 51. – P. 788-794.
13. Holmstrup P., Vedtofte P., Reibel J., Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? // J. Oral Pathol. Med. – 2007. – Vol. 36. – P. 262-266.
14. Hong W. K., Endicott J., Itri L. M. et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – № 24. – P. 1501-5.
15. Huber M. A. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool // Tex. Dent. J. – 2009. – Vol. 126. – P. 528-535.
16. Huber M. A, Bsoul S. A., Terezhalmy G. T. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study // Quintessence Int. – 2004. – Vol. 35. – P. 378-384.
17. Huff K., Stark P. C., Solomon L. W. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice // Gen. Dent. – 2009. – Vol. 57. – P. 34-38.
18. 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. – Vol. 22. – P. 27-33.
19. Kujan O., Khattab A., Oliver R. J. et al. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: An attempt to understand the sources of variation // Oral Oncol. – 2007. – Vol. 43. – P. 224-231.
20. Kujan O., Oliver R. J., Khattab A. et al. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation // Oral Oncol. – 2006. – Vol. 42. – P. 987-993.
21. Lane P. M., Gilhuly T., Whitehead P. et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence // J. Biomed. Opt. – 2006. – Vol. 11.
22. Lingen M. W., Kalmar J. R., Karrison T., Speight P. M. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer // Oral Oncol. – 2008. – Vol. 44. – P. 10-22.
23. Lodi G., Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique // J. Oral Pathol. Med. – 2008. – Vol. 37. – P. 63-69.
24. Lodi G., Sardella A., Bez C. et al. Interventions for treating oral leukoplakia // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – CD001829.
25. Maitland K. C., Gillenwater A. M., Williams M. D. et al. In vivo imaging of oral neoplasia using a miniaturized fiber optic confocal reflectance microscope // Oral Oncol. – 2008. – Vol. 44. – P. 1059-1066.
26. Martorell-Calatayud A., BotellaEstrada R., Bag n-Sebasti n J. V. *et al.* La leucoplasia oral: definicion de parametros clinicos, histopatologicos y moleculares y actitud terapeutica //Actas Dermosifiliogr. – 2009. – Vol. 100. – P. 669-684.
27. Mehrotra R., Singh M., Thomas S. et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions // J. Am. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 141. – P. 151-156.
28. Messadi D. V., Wilder-Smith P., Wolinsky L. Improving oral cancer survival: the role of dental providers // J. Calif. Dent. Assoc. – 2009. – Vol. 37. – P. 789-798.
29. Mulshine J. L., Atkinson J. C., Greer R. O. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10.– P. 1565-1573.
30. Pavlova I., Weber C. R., Schwarz R. A. Fluorescence spectroscopy of oral tissue: Monte Carlo modeling with site-specific tissue properties // J. Biomed. Opt. – 2009. – Vol. 14. – ID. 014009.
31. Piattelli A., Fioroni M., Santinelli A., Rubini C. Bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study // Oral Oncol. – 1999. – Vol. 35. – P. 314-320.
32. Poate T. W., Buchanan J. A., Hodgson T. A. et al. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 40. – P. 829-834.
33. Poh C. F., Zhang L., Anderson D. W. et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12. – P. 6716-6722.
34. Rahman M. S., Ingole N., Roblyer D. et al. Evaluation of a low-cost, portable imaging system for early detection of oral cancer // Head Neck Oncol. – 2010. – Vol. 2. – P. 10.
35. Rao U., Sako K., William C. Злокачественные опухоли полости рта. Специальное сообщение. // Квинтэссенция. – 1993. – № 4. – С. 53-72.
36. Ribeiro A. S., Salles P. R., da Silva T. A., Mesquita R. A. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia // Int. J. Dent. – 2010. – ID 186018.
37. Roblyer D., Kurachi C., Stepanek V. et al. Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging // Cancer Prev. Res. – 2009. – Vol. 2. – P. 423-431.
38. Saito T., Sugiura C., Hirai A. et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2001. – Vol. 30. – P. 49-53.
39. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thomas G. *et al.* Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1927-1933.
40. Sankaranarayanan R., Mathew B., Varghese C. *et al*. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment // Oral Oncol. – 1997. – Vol. 33. – P. 231-236.
41. Scheifele C., Schmidt-Westhausen A. M., Dietrich T., Reichart P. A. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 40. – P. 824-828.

42. Schepman K. P., Van der Meij E. H., Smeele L. E., Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia in the Netherlands // Oral Oncol 1998. – Vol. 34. – № 4. – P. 270-5.
43. Schwarz R. A., Gao W., Redden Weber C. et al. Noninvasive evaluation of oral lesions using depth-sensitive optical spectroscopy // Cancer. Philacl. – 2009. – Vol. 115. – P. 1669-1679.
44. Sciubba J. J. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group // J. Am. Dent. Assoc. – 1999. – Vol. 130. – P. 1445-1457.
45. Silverman S. Jr., Gorsky M., Lozda F. Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow up study of 257 patients // Cancer. Philacl. – 1984. – Vol. 53. – P. 563-568.
46. Singh M., Krishanappa R., Bagewadi A., Keluskar V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia // Oral Oncol. – 2004. – Vol. 40. – P. 591-596.
47. Sitheeque M. A., Samaranayake L. P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia) // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 253-267.
48. Stich H. F., Hornby A. P., Mathew B. et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A // Cancer Lett. – 1988. – Vol. 40. – № 1. – P. 93-101.
49. Thomson P. J. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2002. – Vol. 31. – P. 262-266.
50. Van Der Hem P. S., Nauta J. M., Van Der Wal J. E., Roodenburg J. L. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up // Oral Oncol. – 2005. – Vol. 41. – P. 31-37.
51. Warnakulasuriya S., Johnson N. W., van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa // J.Oral Pathol. Med. – 2007. – Vol. 36. – P. 575-580.
52. Warnakulasuriya S., Reibel J., Bouquot J., Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement // J. Oral Pathol. Med. – 2008. – Vol. 37. – P. 127-133.
53. Wilder-Smith P., Lee K., Guo S. et al. In vivo diagnosis of oral dysplasia and malignancy using optical coherence tomography: preliminary studies in 50 patients // Laser Surg. Med. 2009. – Vol. 41. – P. 353-357.
54. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1978. – Vol. 46. – P. 518–539.

Поступила в редакцию 01.06.2011