



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.6.4.004>
УДК 616.311-002.258-071



Карпук Н.А.¹ ✉, Рубникович С.П.², Медведев М.Н.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-морфологический анализ лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, формулировка цели и задач – Карпук Н.А., Рубникович С.П.; участие во всех этапах исследования, набор клинического материала, анализ научной литературы, интерпретация клинических, лабораторных и инструментальных данных, их систематизация, статистическая обработка с описанием полученных результатов, написание и оформление публикации – Карпук Н.А.; изучение морфофункциональных изменений СОПР проведено на базе кафедры патологической анатомии ВГМУ совместно с Медведевым М.Н.

Подана: 11.10.2022

Принята: 24.10.2022

Контакты: ms.karpuk@mail.ru

Резюме

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости (СОПР) развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия.

В работе изложены результаты изучения биопсийного материала 407 пациентов с лейкоплакией СОПР (ЛСОПР). Установлены различные типы гистологического строения СОПР у пациентов с ЛСОПР. У обследованных пациентов (n=407) наиболее часто ($p<0,05$), в 308 (75,7%) случаях, встречалась гомогенная ЛСОПР (плоская форма), а негетогенная ЛСОПР в 99 (24,3%) (веррукозная ЛСОПР – в 77 (18,9%), эрозивно-язвенная – в 22 (5,4%) случаях).

При всех формах ЛСОПР (n=407) выявлена дисплазия эпителия: 1-й степени – у 58 (14,3%) пациентов, 2-й степени – у 22 (5,4%), 3-й степени – у 6 (1,5%). Дисплазия 2-й и 3-й степеней преобладала при негетогенной ЛСОПР ($p<0,05$).

Показано, что диспластические изменения эпителия при ЛСОПР чаще выявлялись у пациентов в возрастных группах старше 45 лет. Дисплазия 1-й степени наиболее часто встречалась в возрастных группах 45–54 и 55–64 лет; дисплазия 2-й и 3-й степени – в возрастной группе 55–64 лет. Дисплазия при кандидозной лейкоплакии встречалась чаще ($p<0,05$), чем при других формах.

Ключевые слова: слизистая оболочка ротовой полости, биопсия, лейкоплакия, дисплазия

Karpuk N.¹ ✉, Rubnikovich S.², Medvedev M.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Morphological Analysis of Leukoplakia of the Oral Mucosa

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, formulation of goals and objectives – Karpuk N., Rubnikovich S.; participation in all stages of the study, a set of clinical material, analysis of scientific literature, interpretation of clinical, laboratory and instrumental data, their systematization, statistical processing with a description of the results obtained, writing and designing a publication – Karpuk N.; the study of morphofunctional changes in the oral mucosa was carried out on the basis of the Department of Pathological Anatomy of the VSMU together with Medvedev M.

Submitted: 11.10.2022

Accepted: 24.10.2022

Contacts: ms.karpuk@mail.ru

Abstract

Squamous cell carcinoma of the oral mucosa (OM) develops, as a rule, in the outcome of previous potentially malignant diseases, the most important of which is leukoplakia.

The paper presents the results of studying the biopsy material of 407 patients with leukoplakia of OM (LOM). Various types of the histological structure of LOM in patients with LOM have been established. In the examined patients (n=407), homogeneous LOM (flat form) was most common ($p<0.05$) in 308 (75.7%) cases, and non-homogeneous LOM in 99 (24.3%) (verrucose LOM in 77 (18.9%) erosive-ulcerative – in 22 (5.4%) cases).

Epithelial dysplasia was detected in all forms of LOM (n=407): grade 1 – in 58 (14.3%) patients, grade 2 – in 22 (5.4%), grade 3 – in 6 (1.5%). Dysplasia of the 2nd and 3rd stages prevailed in inhomogeneous LOM ($p<0.05$).

It was shown that dysplastic epithelial changes in LOM were more often detected in patients in age groups older than 45 years. Dysplasia of the 1st degree was most common in the age groups 45–54 and 55–64 years; dysplasia of the 2nd and 3rd degrees – in the age group 55–64 years. Dysplasia in candida leukoplakia was more common ($p<0.05$) than in other forms.

Keywords: oral mucosa, biopsy, leukoplakia, dysplasia

■ ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее количество злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) приходится на плоскоклеточный рак [1, 2]. Плоскоклеточный рак СОРП развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия [1, 2].

Согласно классификации А.Л. Машкиллейсона (1970) потенциально злокачественные заболевания СОРП (ПЗСОРП) делятся на облигатные (с высокой частотой озлокачествления) и факультативные (с малой частотой озлокачествления), включающие лейкоплакию СОРП (ЛСОРП). Выделяют гомогенную (плоскую) и негомогенную (веррукозную (бляшковидную и бородавчатую) и эрозивно-язвенную) формы ЛСОРП [3, 4].



Однако, согласно современным данным, основное клиническое значение ЛСОРП заключается в значительном канцерогенном потенциале. Средний уровень злокачественной трансформации при ЛСОРП для всей популяции, описанный в 24 исследованиях, составляет 3,5% с широким диапазоном от 0,13% до 34% [5–8].

Одним из патогенетических звеньев злокачественной трансформации СОРП являются нарушения пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием дисплазии [6].

Дисплазия – нарушение пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием клеточной атипии и нарушением гистоархитектоники, повышающими потенциал злокачественной трансформации. Клеточная атипия проявляется в разной величине и форме клеток, увеличении ядер и их гиперхромии, увеличении количества фигур митоза, атипичных митозах. Нарушения гистоархитектоники при дисплазии проявляются потерей полярности эпителия, а иногда и тех его черт, которые характерны для данной ткани или органа (потеря гисто- или органоспецифичности эпителия), без нарушения целостности базальной мембраны. Однако четкие морфологические критерии, которые позволяли бы высказать суждение об исходе дисплазии эпителия СОР, отсутствуют [9].

С точки зрения оценки стадийности злокачественной трансформации наиболее целесообразно использование классификации ВОЗ, принятой в 2005 году, в которой вводится понятие «эпителиальный предрак» [7, 10], к нему относятся ЛСОРП и эритроплакия СОРП. Согласно этой классификации лейкоплакия СОРП делится на несколько видов: плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия без атипии), лейкоплакия с низкой степенью дисплазии, лейкоплакия со средней степенью дисплазии и лейкоплакия с высокой степенью дисплазии. Для последних трех видов лейкоплакии было введено понятие «плоскоклеточная внутриэпителиальная неоплазия» (Squamous Intraepithelial Neoplasia – SIN), или дисплазия от I до III степени в зависимости от ее тяжести [11].

Однако даже при наличии клинических и гистологических данных оценить степень дисплазии эпителия и/или стадию малигнизации на практике бывает сложно. Особенно это относится к дифференциальной диагностике SIN III и рака *in situ*. Поэтому необходим поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих более точно определить степень дисплазии при ЛСОРП и малигнизацию [12].

При злокачественной трансформации происходит накопление генетических и эпигенетических изменений эпителия СОРП, что характеризуется рядом четко определенных клинических и гистологических изменений, отражающих дисплазию [11, 13], являющуюся показателем злокачественного потенциала [14].

Тем не менее, дисплазию невозможно установить при визуальной оценке СОР, а также с использованием методов аутофлюоресцентной и хемилюминесцентной визуализации [11].

Согласно отчету международного семинара по номенклатуре и классификации, созданного Сотрудничающим центром ВОЗ по раку полости рта, риск развития злокачественной трансформации эпителия при ПЗЗСОРП невозможно прогнозировать. Поэтому было рекомендовано дальнейшее изучение ПЗЗСОРП с целью раннего выявления дисплазии и прогнозирования злокачественной трансформации эпителия СОРП [7], что составляет предмет проводимых нами исследований на примере ЛСОРП.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту и степень выраженности диспластических изменений эпителия при лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективные и проспективные исследования клинических данных и забор материала (цитологического и гистологического) от пациентов с ЛСОРП за период с 2013 по 2020 г. включительно осуществлялись на базе учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр» с участием заведующего отделением хирургической стоматологии М.П. Жигалкина. Проведено обследование 407 пациентов в возрасте от 18 до 84 лет, из них 229 (56,3%) женщин и 178 (43,7%) мужчин.

Критерии включения пациентов в исследование и исключения из него приведены в табл. 1.

Перед проведением биопсии проводили инфильтрационную анестезию, вводя 0,3–1 мл анестетика под неизмененную слизистую оболочку на расстоянии 2–3 мм от элемента поражения на глубину приблизительно 2 мм и продвигали иглу под элементом поражения под слизистой оболочкой на протяжении 5 мм, приподнимая за счет давления анестетика пораженного участка СОРП на 1–3 мм. Иссечение участка СОРП осуществляли скальпелем двумя сходящимися полуовальными разрезами. Размер биоптата зависел от размера очага поражения. Кусочек ткани должен был включать поверхностный эпителий и подлежащую строму (до 5 мм) с захватом участка визуально нормальной ткани.

Биоптат СОРП делили на две равные части, одну из которых погружали в 10%-ный забуференный формалин (для получения гистологических и иммуногистохимических препаратов), а вторую помещали в эппендорф и замораживали (для формирования библиотек ДНК и полноэкзомного секвенирования). Образовавшийся послеоперационный дефект обрабатывали антисептиком, накладывали швы. Пациенту назначали время для снятия швов и контрольного осмотра.

Таблица 1
Критерии включения/исключения пациентов
Table 1
Criteria for inclusion/exclusion of patients

Критерии включения	Критерии исключения
Информированное согласие пациентов на проведение исследования	Отказ пациента от исследования
Возраст от 18 лет и старше	Возраст пациентов до 18 лет
Наличие ЛСОРП	Беременность или лактация (женщины)
	Медицинский или психиатрический риск, нарушающий получение информации от пациента
	Наличие острого инфекционного процесса челюстно-лицевой области
	Постлучевой мукозит
	Невозможность получения полноценного биоптата



Полученный материал фиксировался в максимально короткие сроки после процедуры получения биоптата до его высыхания. Изготовление и исследование гистологических препаратов проводили на кафедре патологической анатомии и судебной медицины УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». При гистологическом исследовании использовали окраску гематоксилином и эозином.

При клиническом определении форм ЛСОРП и при гистологическом исследовании использовали классификацию А.Л. Машкиллейсона [4] и классификации ВОЗ 2005 года [10].

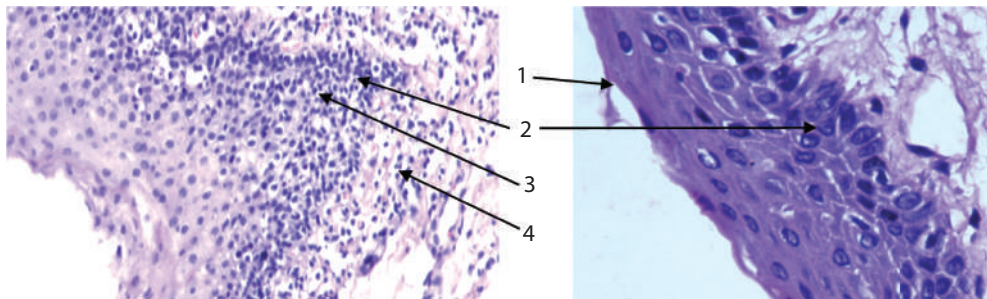
Гистоархитектонику оценивали по 7-балльной шкале, цитологические признаки – по 9-балльной шкале [9].

Гистоархитектоника: 1) нерегулярная эпителиальная стратификация; 2) потеря полярности базальных клеток; 3) каплевидные ребристые гребни; 4) увеличение количества митотических фигур; 5) аномально поверхностные митозы; 6) преждевременная кератинизация в отдельных клетках; 7) кератиновый жемчуг с формированием «горных хребтов».

Цитологические признаки: 1) аномальное изменение размеров ядер; 2) аномальное изменение формы ядра; 3) аномальное изменение размеров клеток; 4) аномальное изменение формы клетки; 5) увеличение ядерно-цитоплазматического отношения; 6) увеличение размеров ядер; 7) атипичные митозы; 8) увеличение количества и размеров ядрышек; 9) гиперхромазия.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологически при плоской форме ЛСОРП отмечалась очаговая эпителиальная гиперплазия с пара- и гиперкератозом, акантозом. В собственной пластинке СОР отмечался воспалительный лимфоплазмочитарный инфильтрат с очагами склероза. Парабазальный слой эпителия был выраженным, а базальная мембрана хорошо определяема (рис. 1, табл. 2).



Увеличение ×100

Увеличение ×200

Рис. 1. Плоская форма ЛСОРП, окраска гематоксилином и эозином: 1 – пара- и гиперкератоз, 2 – парабазальный слой, 3 – акантоз, 4 – лимфоплазмочитарная инфильтрация
Fig. 1. The flat shape of the LOM, hematoxylin and eosin staining: 1 – para- and hyperkeratosis, 2 – parabasal layer, 3 – acanthosis, 4 – lymphoplasmocytic infiltration

Таблица 2

Частота встречаемости диспластических изменений при различных формах ЛСОРП

Table 2

Frequency of occurrence of dysplastic changes in various forms of LOM

Форма ЛСОРП		Количество пациентов	Гистологическая форма ЛСОРП (% от количества наблюдений формы лейкоплакии)			
			Без дисплазии	Дисплазия 1-й степени	Дисплазия 2-й степени	Дисплазия 3-й степени
1	Гомогенная (плоская)	308 (75,7%)	273 (88,6%)	26 (8,4%)	7 (2,3%)	2 (0,7%)
2	Негомогенная					
2.1	Веррукозная	77 (18,9%)	38 (49,4%)	24 (31,2%)	12 (15,6%)	3 (3,8%)
2.2	Эрозивно-язвенная	22 (5,4%)	10 (45,6%)	8 (36,4%)	3 (13,6%)	1 (4,4%)
	Всего	407 (100%)	321 (78,8%)	58 (14,3%)	22 (5,4%)	6 (1,5%)

При анализе частоты встречаемости диспластических изменений при различных формах лейкоплакии установлено, что дисплазия 2-й и 3-й степеней преобладала при веррукозной и эрозивной формах ЛСОРП ($p < 0,05$) (табл. 2).

Веррукозная ЛСОРП отмечена в наших наблюдениях у 77 пациентов (табл. 2). Наиболее частая локализация – слизистая оболочка языка, углы рта, эпителий альвеолярного отростка.

Гистологически при бляшковидной форме ЛСОРП эпителиальный пласт слизистой оболочки был резко утолщен за счет разрастания рогового и зернистого слоев. В цитоплазме клеток зернистого слоя увеличивалось количество кератогиалина. Клетки в поверхностном слое имели вид тонких чешуек с гомогенной эозинофильной цитоплазмой. Тонкие соединительнотканые прослойки проникали в толщу покровного эпителия, был выражен акантоз. В подлежащей строме отмечались отек, гиперемия, воспалительная инфильтрация. При бородавчатой ЛСОРП отмечались

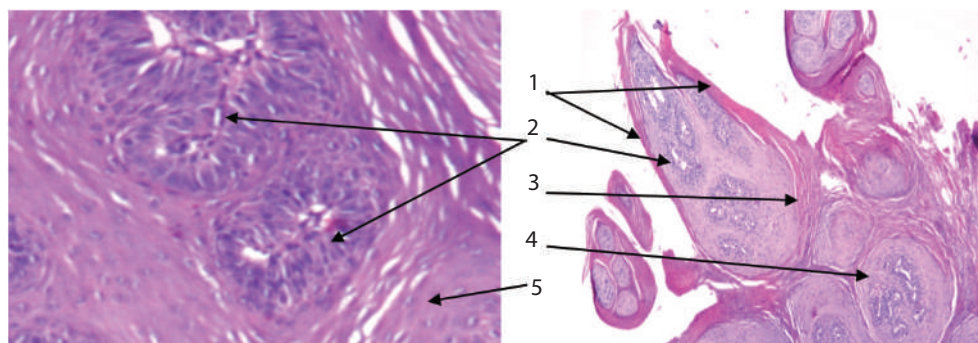
Увеличение $\times 100$ Увеличение $\times 50$

Рис. 2. Веррукозная лейкоплакия (бородавчатая форма), окраска гематоксилином и эозином: 1 – гиперкератоз, 2 – полиморфные клетки с гиперхромными ядрами, 3 – поверхностный слой, 4 – шиповатый слой, 5 – кератогиалин

Fig. 2. Verrucous leukoplakia (wart-like form), staining with hematoxylin and eosin: 1 – hyperkeratosis, 2 – polymorphic cells with hyperchromatic nuclei, 3 – surface layer, 4 – spiky layer, 5 – keratoglycin

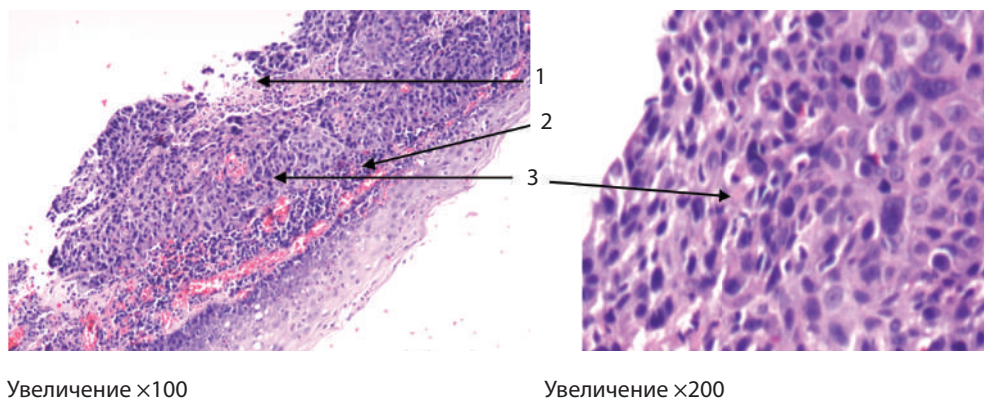


Рис. 3. Эрозивная форма лейкоплакии, окраска гематоксилином и эозином: 1 – эрозия, 2 – лимфоплазмацитарная инфильтрация, 3 – участок малигнизации
Fig. 3. Erosive form of leukoplakia, staining with hematoxylin and eosin: 1 – erosion, 2 – lymphoplasmocytic infiltration, 3 – malignancy site

выраженный гиперкератоз и акантоз, признаки клеточной атипии, зернистый слой состоял из 4–5 рядов клеток, шиповатый слой – из 8–12 рядов клеток. Клетки шиповатого слоя были полиморфны с гиперхромными ядрами, содержащими несколько ядрышек (рис. 2).

В нашем материале эрозивно-язвенная форма ЛСОРП была выявлена у 22 пациентов (14 мужчин и 8 женщин). Гистологически при эрозивной форме лейкоплакии отмечались утолщение СОРП, расширенный шиповатый слой и межклеточные

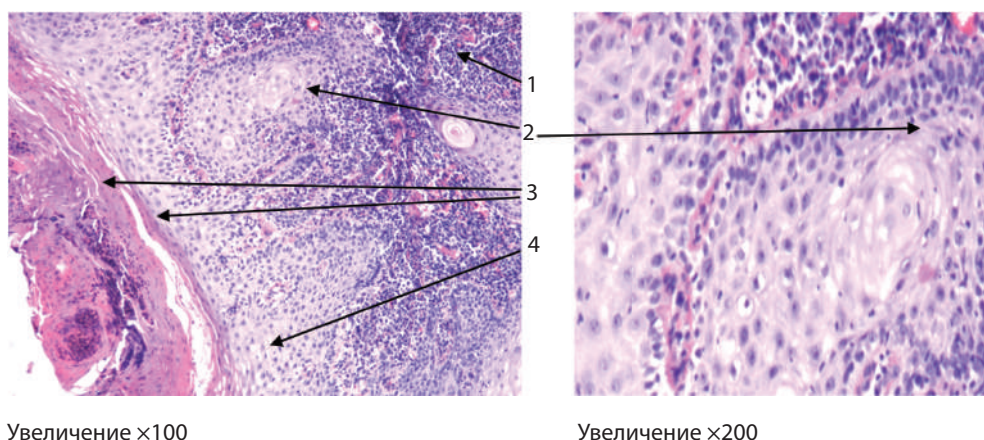


Рис. 4. Лейкоплакия с гиперплазией, ороговение, окраска гематоксилином и эозином: 1 – воспалительная инфильтрация, 2 – акантоз, 3 – гипер- и паракератоз, 4 – утолщение эпителиального пласта
Fig. 4. Leukoplakia with hyperplasia, keratinization, stained with hematoxylin and eosin: 1 – inflammatory infiltration, 2 – acanthosis, 3 – hyper- and parakeratosis, 4 – thickening of the epithelial layer

пространства, резко выраженный акантоз, отмечались участки эрозий и язв. В собственной пластинке СОРП отмечалась выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (рис. 3).

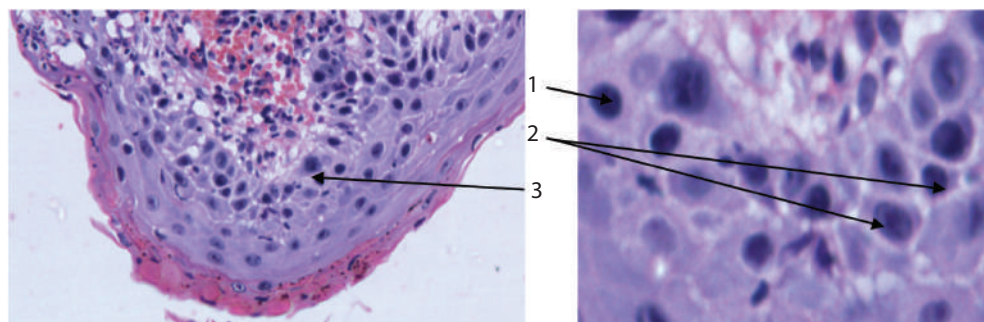
При очаговой эпителиальной гиперплазии происходило утолщение эпителиального пласта за счет поверхностного слоя, отмечался акантоз, гипер- и паракератоз. При этом часто наблюдалась полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация (рис. 4).

Волосатая ЛСОРП – предраковое диспластическое заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр у лиц с выраженным нарушением иммунной системы, у пациентов с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, у пациентов на фоне приема иммуносупрессивных препаратов при пересадке органов. В нашем материале случаев волосатой лейкоплакии не выявлено.

При дисплазии 1-й степени эпителиальные клетки были с незначительно выраженной клеточной атипией в нижней трети эпителиального пласта (некоторый полиморфизм ядер и в целом клеток, незначительная гиперхромность ядер эпителиоцитов). В базальном слое встречались митозы, иногда выявлялся гиперкератоз (рис. 5).

При дисплазии 2-й степени изменения отмечались уже в нижней и средней трети эпителия СОРП. При этом клеточная атипия была более выражена (полиморфизм ядер и клеток, гиперхромность ядер, появление нескольких ядрышек и глыбок хроматина в ядрах), митозы отмечались в промежуточном и парабазальном слоях. В верхней трети толщи слизистой оболочки изменения клеток не отмечались (рис. 6).

При дисплазии 3-й степени эпителиальные клетки СОРП были с более значительной атипией (выраженный полиморфизм ядер и клеток, гиперхромность ядер, появление нескольких ядрышек и изменение структуры хроматина в виде грубых комков) и выраженной митотической активностью (в том числе патологические митозы), занимали более 2/3 эпителиального слоя. Дифференцировка клеток была сохранена, в поверхностных слоях отмечался гиперкератоз. В подлежащей строме обнаруживалась выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (рис. 7).



Увеличение ×200

Увеличение ×400

Рис. 5. Дисплазия 1-й степени, окраска гематоксилином и эозином: 1 – гиперхромные ядра, 2 – полиморфизм клеток, 3 – нижняя треть эпителиального пласта

Fig. 5. Dysplasia of the 1st degree, staining with hematoxylin and eosin: 1 – hyperchromic nuclei, 2 – cell polymorphism, 3 – the lower third of the epithelial layer



В возрастной группе до 35 лет преобладали пациенты с ЛСОРП без дисплазии и с дисплазией 1-й степени, в то время как диспластические изменения 2-й и 3-й степени чаще выявлялись у пациентов старше 35 лет (табл. 3). Вместе с тем статистически значимой разницы встречаемости диспластических изменений по половому признаку не было выявлено ($p > 0,001$).

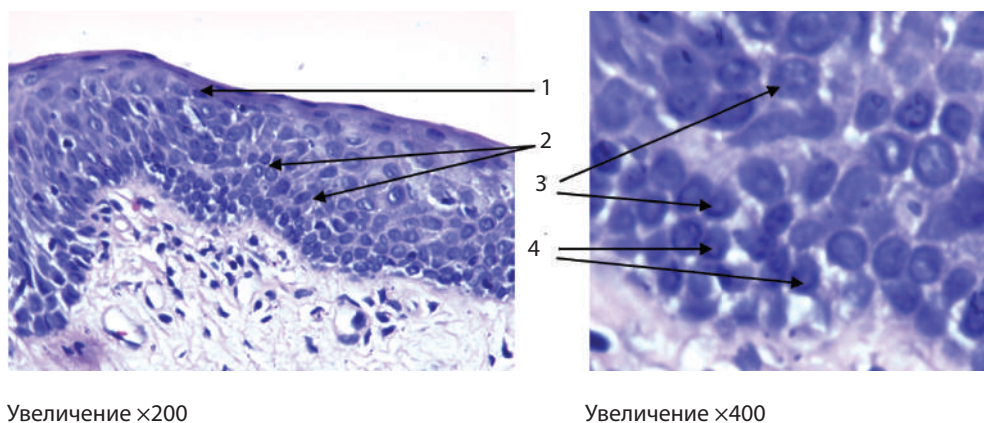


Рис. 6. Дисплазия 2-й степени, окраска гематоксилином и эозином: 1 – верхняя треть эпителиального пласта, 2 – нижняя и средняя треть эпителиального пласта, 3 – полиморфизм клеток, 4 – гиперхромные ядра

Fig. 6. Dysplasia of the 2nd degree, hematoxylin and eosin staining: 1 – the upper third of the epithelial layer, 2 – the lower and middle third of the epithelial layer, 3 – cell polymorphism, 4 – hyperchromic nuclei

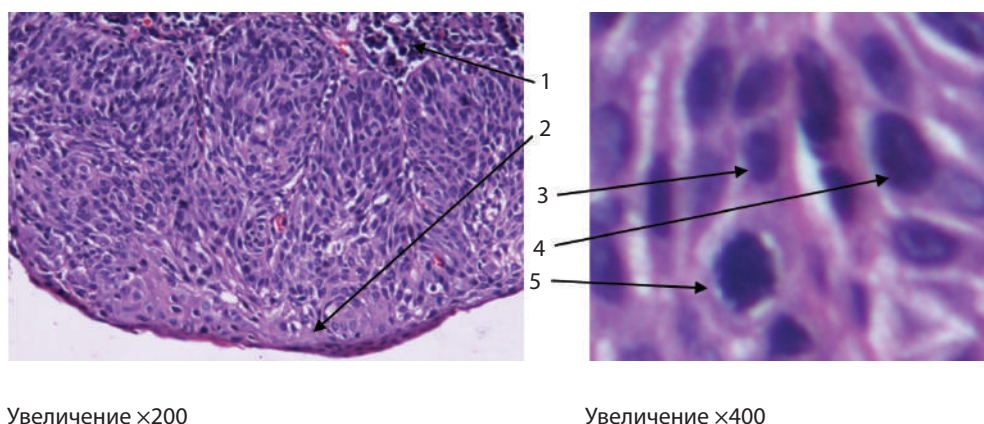


Рис. 7. Дисплазия 3-й степени, окраска гематоксилином и эозином: 1 – лимфоплазмоцитарная инфильтрация, 2 – гиперкератоз, 3 – полиморфизм клеток, 4 – гиперхромные ядра, 5 – патологический митоз

Fig. 7. Dysplasia of the 3rd degree, hematoxylin and eosin staining: 1 – lymphoplasmocytic infiltration, 2 – hyperkeratosis, 3 – cell polymorphism, 4 – hyperchromic nuclei, 5 – pathological mitosis

Таблица 3

Распределение пациентов с ЛСОРП с дисплазией и без дисплазии по возрасту и полу

Table 3

Distribution of patients with LOM with dysplasia and without dysplasia by age and gender

ЛСОРП	Пациенты, n (%)	Половая принадлежность		Количество пациентов в возрастных группах				
		Муж.	Жен.	18–34	35–44	45–54	55–64	65–74
Без дисплазии	321 (78,9%)	182 (56,7%)	139 (43,3%)	50 (15,6%)	69 (21,5%)	95 (29,6%)	72 (22,4%)	35 (10,9%)
Дисплазия 1-й степени	58 (14,2%)	28 (48,3%)	30 (51,7%)	2 (3,4%)	5 (8,6%)	18 (31%)	21 (36,2%)	12 (20,8%)
Дисплазия 2-й степени	22 (5,4%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)	0	0	7 (31,8%)	12 (54,5%)	3 (13,7%)
Дисплазия 3-й степени	6 (1,5%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0	0	1 (16,7%)	4 (66,6%)	1 (16,7%)
Всего	407 (100%)	229 (56,3%)	178 (43,7%)	52 (12,8%)	74 (18,2%)	121 (29,7%)	109 (26,8)	51 (12,5%)

Примечание: процентное отношение количества пациентов в возрастных группах рассчитывалось по числу пациентов в каждой группе с дисплазиями и без ЛСОРП и общему количеству.

■ ВЫВОДЫ

1. Установлены различные типы гистологического строения СОРП у пациентов с ЛСОРП. У обследованных пациентов (n=407) наиболее часто ($p<0,05$), в 308 (75,7%) случаях, встречалась гомогенная ЛСОР (плоская форма), а негомогенная ЛСОРП – в 99 (24,3%) случаях (веррукозная ЛСОР – в 77 (18,9%), эрозивно-язвенная – в 22 (5,4%) случаях).
2. При всех формах ЛСОРП (n=407) выявлена дисплазия эпителия: 1-й степени – у 58 (14,3%) пациентов, 2-й степени – у 22 (5,4%), 3-й степени – у 6 (1,5%). Дисплазия 2-й и 3-й степеней преобладала при негомогенной ЛСОРП ($p<0,05$).
3. Диспластические изменения эпителия при ЛСОРП чаще выявлялись у пациентов в возрастных группах старше 45 лет. Дисплазия 1-й степени наиболее часто встречалась в возрастных группах 45–54 и 55–64 лет; дисплазия 2-й и 3-й степени – в возрастной группе 55–64 лет.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpuk N., Rubnikovich S., Boginskij O. (2020) Vozmozhnosti citologicheskoy diagnostiki v dispanserizacii pacientov s predopuholevymi zabolevanijami slizistoj obolochki rta s uchetom ih rasprostranennosti v Vitebskoj oblasti s 2014 po 2019 gg. [Possibilities of cytological diagnostics in clinical examination of patients with precancerous diseases of the oral mucosa, taking into account their prevalence in the Vitebsk region from 2014 to 2019]. *Vestn. VGMU*, vol. 19, no 2, pp. 78–88.
2. Speight P.M., Speight P.M., Khurram S.A., Kujan O. (2018) Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 125, no 6, pp. 612–627. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011
3. Dedova L. (2010) *Porazhenija slizistoj obolochki rotovoj polosti belogo cveta (lejkoplakija, ploskij lishaj): ucheb.-metod. posobie* [Lesions of the mucous membrane of the oral cavity of white color (leukoplakia, lichen planus): study guide. allowance]. Minsk: BSMU. 43 p. (in Russian)
4. Mashkillejson D. (1970) *Predrak krasnoj kajmy gub i slizistoj obolochki rta* [Precancer of the red border of the lips and oral mucosa]. Moscow: Medicine. 280 p. (in Russian)
5. Warnakulasuriya S. (2018) Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, vol. 125, no 6, pp. 582–590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011
6. Mello F.W., Miguel A.F.P., Dutra K.L., Porporatti A.L., Warnakulasuriya S., Guerra E.N.S. (2018) Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.*, vol. 47, no 7, pp. 633–640. doi: 10.1111/jop.12726



7. Warnakulasuriya S., Kujan O., Aguirre-Urizar J.M., Bagan J.V., González-Moles M.Á., Kerr A.R. (2021) Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*, vol. 27, no 8, pp. 1862–1880. doi: 10.1111/odi.13704
8. Warnakulasuriya S., Johnson N.W., van der Waal I. (2007) Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med*, vol. 36, no 10, pp. 575–580. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582
9. Strukov A., Serov V. (2010) *Patologicheskaja anatomija: uchebnik* [Pathological anatomy: textbook]. Moscow: Litterra. 880 p. (in Russian)
10. Barnes L. (2005) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. 3-th ed.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Press, pp. 177–179.
11. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F., Weinstein G.S., Newman J.G., De Virgilio A. (2020) Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*, vol. 42, no 3, pp. 539–555. doi: 10.1002/hed.26006
12. Woo S.B. (2019) Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol*, vol. 13, no 3, pp. 423–439. doi: 10.1007/s12105-019-01020-6
13. Califano J., Westra W.H., Meininger G., Corio R., Koch W.M., Sidransky D. (2000) Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin. Cancer Res*, vol. 6, no 2, pp. 347–352.
14. Wetzel S.L., Wollenberg J. (2020) Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent. Clin. North Am*, vol. 64, no 1, pp. 25–37. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.004
15. Ho M.W., Field E.A., Field J.K., Risk J.M., Rajlawat B.P., Rogers S.N. (2013) 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*, vol. 51, no 7, pp. 594–599. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.03.014