



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

Интраэпителиальные изменения слизистой оболочки рта при лейкоплакии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 11.09.2024

Принята: 30.09.2024

Контакты: ms.karpuk@mail.ru

Резюме

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта развивается, как правило, в исходе предшествующих потенциально злокачественных заболеваний, ведущим из которых является лейкоплакия.

В работе изложены результаты изучения цитологического материала 407 пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта с последующим гистологическим анализом биопсийного материала при выявлении цитологических признаков плоскоклеточных интраэпителиальных изменений низкой степени. У обследованных пациентов ($n=407$) наиболее часто ($p<0,05$) – в 308 (75,7%) случаях – встречалась гомогенная лейкоплакия слизистой оболочки рта (плоская форма), а негомогенная лейкоплакия слизистой оболочки рта – в 99 (24,3%) случаях (из них веррукозная – в 77 (18,9%), эрозивно-язвенная – в 22 (5,4%) случаях).

Установлены различные типы цитологического и гистологического строения слизистой оболочки рта у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта. При всех формах лейкоплакии слизистой оболочки рта ($n=407$) плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени выявлены у 38 (9,3%) пациентов ($p<0,05$).

Лейкоплакия слизистой оболочки рта с плоскоклеточными интраэпителиальными изменениями низкой степени и без них чаще выявлялась у пациентов в возрастной группе 45–54 года.

Ключевые слова: слизистая оболочка рта, цитология, биопсия, лейкоплакия



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

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

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Intraepithelial Changes of the Oral Mucosa in Leukoplakia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the creation of the article.

Submitted: 11.09.2024

Accepted: 24.09.2024

Contacts: ms.karpuk@mail.ru

Abstract

Squamous cell carcinoma of the oral mucosa 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 a study of the cytological material of 407 patients with leukoplakia of oral mucosa, followed by histological analysis of biopsy material in identifying cytological signs of squamous intraepithelial changes of low degree. In the examined patients (n=407), homogeneous leukoplakia of oral mucosa (flat form) was most common ($p<0.05$) in 308 (75.7%) cases, and inhomogeneous leukoplakia of oral mucosa in 99 (24.3%) (verrucose LSD – in 77 (18.9%), erosive ulcerative – in 22 (5.4%) cases).

Various types of cytological and histological structure of oral mucosa in patients with leukoplakia of oral mucosa have been established. In all forms of leukoplakia of oral mucosa (n=407), low-grade squamous intraepithelial changes were detected in 38 (9.3%) patients ($p<0.05$).

Leukoplakia of oral mucosa and low-grade squamous intraepithelial changes and without them were more often detected in patients in the age group 45–54 years.

Keywords: oral mucosa, cytology, biopsy, leukoplakia

■ ВВЕДЕНИЕ

Наибольшее количество злокачественных новообразований слизистой оболочки рта (СОР) приходится на плоскоклеточный рак [1, 2]. Плоскоклеточный рак СОР 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 СОР делятся на облигатные (с высокой частотой озлокачествления) и факультативные (с низкой частотой озлокачествления), включающие лейкоплакию СОР. Выделяют гомогенную (плоскую) и негомогенную (веррукозную (бляшковидную и бородавчатую) и эрозивно-язвенную) формы лейкоплакии СОР [3, 4].

Однако, согласно современным данным, основное клиническое значение лейкоплакии СОР заключается в серьезном канцерогенном потенциале. Средний уровень злокачественной трансформации при лейкоплакии СОР 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 СОР являются нарушения пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием дисплазии [6].

Дисплазия – нарушение пролиферации и дифференцировки эпителия с развитием клеточной атипии и повреждением 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. Повреждения гистоархитектоники при дисплазии выражаются в потере 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].

Для оценки стадийности злокачественной трансформации наиболее целесообразно использование классификации ВОЗ, принятой в 2005 году, в которой вводится понятие «эпителиальный предрак» [7, 10]; к нему относятся лейкоплакия СОР и эритроплакия СОР. Согласно этой классификации лейкоплакия СОР 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 интраэпителиальная неоплазия» (Squamous Intraepithelial Neoplasia) или «дисплазия от I до III степени» в зависимости от тяжести [11].

Отклонения от нормы принято обозначать латинскими буквами. Если поражение эпителия выражены неявно, это обозначается как Low-Grade/LSIL (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions). Если атипия клеток эпителиальной ткани выражена явно, то это обозначают как HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions).

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 плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии III степени и раку *in situ*. Поэтому необходим поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих более точно определить степень дисплазии при лейкоплакии СОР и стадию малигнизации [12].

При злокачественной трансформации происходит накопление генетических и эпигенетических изменений эпителия СОР, что характеризуется рядом четко определенных клинических и гистологических изменений, отражающих дисплазию [11, 13], которая является 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, созванного сотрудничающим центром ВОЗ по раку полости рта, риск развития злокачественной трансформации эпителия при потенциально злокачественных заболеваниях СОР невозможно прогнозировать. Поэтому было рекомендовано дальнейшее изучение потенциально злокачественных заболеваний СОР с целью раннего



выявления дисплазии и прогнозирования злокачественной трансформации эпителия СОР [7], что составляет предмет проводимых нами исследований на примере лейкоплакии СОР.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту и степень выраженности плоскоклеточных интраэпителиальных изменений при лейкоплакии слизистой оболочки рта.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективные и проспективные исследования клинических данных и забор материала (цитологического и гистологического) от пациентов с лейкоплакией СОР с 2013 по 2023 г. включительно осуществлялся 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.

Взятие цитологического мазка с поверхности СОР производилось следующим образом. В исходном состоянии цитощетку вводили рабочим концом в полость рта и, удерживая инструмент, в области поражения выполняли 2–4 оборота рабочей частью инструмента в разные стороны.

Перенос собранного материала на предметное стекло осуществляли за счет совершения вращательных и поступательных движений рабочей частью устройства по поверхности предметного стекла. На предметное стекло материал с цитощетки переносили с края стекла, противоположного от маркировки. При этом 20% стекла остается для маркировки. На оставшейся поверхности цитощетку прокатывали равномерно, не допуская зигзагов, без нажима для получения тонкого равномерно-го мазка. Препарат подсушивали при комнатной температуре, после чего материал считали готовым к окрашиванию и микроскопическому цитологическому анализу.

Таблица 1
Критерии включения пациентов в исследование и исключения из него
Table 1
Criteria for inclusion/exclusion of patients in the study

Критерии включения	Критерии исключения
– Информированное согласие пациентов для проведения исследования – Возраст от 18 лет и старше – Наличие лейкоплакии СОР	– Отказ пациента от исследования – Возраст пациентов до 18 лет – Беременность или лактация (женщины) – Медицинский или психиатрический риск, нарушающий получение информации от пациента – Наличие острого инфекционного процесса в челюстно-лицевой области – Постлучевой мукозит – Невозможность получения полноценного цитологического мазка и/или биоптата

Материал доставляли в цитологическую лабораторию не позднее 3 дней с момента взятия мазка.

По результатам цитологического исследования принимали решение о необходимости гистологического исследования СОР.

Перед проведением биопсии делали 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 пораженный участок СОР на 1–3 мм. Иссечение участка СОР 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 СОР делили на две равные части, одну из которых погружали в 10% забуференный формалин (для получения гистологических и иммуногистохимических препаратов), а вторую помещали в эппендорф и замораживали (для формирования библиотек ДНК и полноэкзомного секвенирования). Образовавшуюся послеоперационную рану обрабатывали антисептиком, накладывали швы. Пациента назначали на снятие швов и контрольный осмотр.

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 Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. При гистологическом исследовании использовали окраску гематоксилином и эозином.

При клиническом определении форм лейкоплакии СОР и при гистологическом исследовании применяли классификацию А.Л. Машкиллейсона [4] и классификацию ВОЗ 2005 года [10].

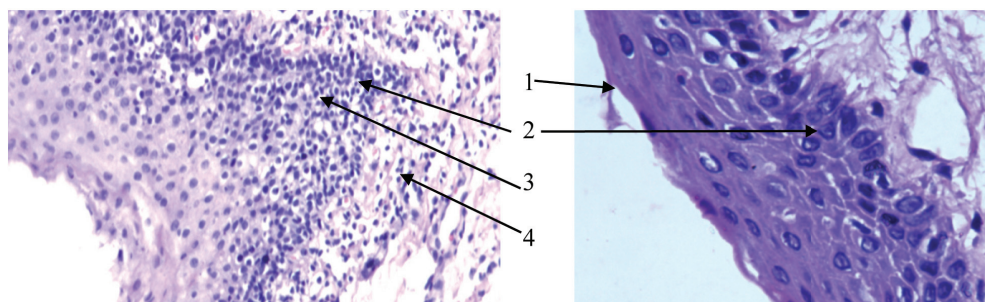
Гистоархитектонику оценивали по 7-балльной шкале, цитологические признаки – по 9-балльной шкале [9].

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 лейкоплакии СОР отмечалась очаговая эпителиальная гиперплазия с пара- и гиперкератозом, акантозом. В собственной пластинке СОР отмечался воспалительный лимфоплазмочитарный инфильтрат с очагами



Увеличение $\times 100$

Увеличение $\times 200$

Рис. 1. Плоская форма лейкоплакии СОР (окраска гематоксилином и эозином): 1 – пара- и гиперкератоз; 2 – парабаза́льный слой; 3 – акантоз; 4 – лимфоплазмоцитарная инфильтрация
Fig. 1. The flat shape of the leukoplakia of oral mucosa (staining with hematoxylin and eosin): 1 – para- and hyperkeratosis; 2 – parabasal layer; 3 – acanthosis; 4 – lymphoplasmocytic infiltration

склероза. Парабазальный слой эпителия был выраженным, а базальная мембрана – хорошо определяемой (рис. 1).

Веррукозная лейкоплакия СОР отмечена в наших наблюдениях у 77 пациентов.

Наиболее частая локализация – слизистая оболочка языка, углы рта, эпителий альвеолярного отростка.

Гистологически при бляшковидной форме лейкоплакии СОР эпителий слизистой оболочки был резко утолщен за счет разрастания рогового и зернистого слоев. Клетки в поверхностном слое имели вид чешуек с эозинофильной цитоплазмой. Был выражен акантоз, а соединительнотканые прослойки проникали в толщу покровного эпителия. В подлежащей строме отмечались отек, гиперемия, воспалительная инфильтрация. При бородавчатой лейкоплакии СОР отмечался 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 лейкоплакии СОР была выявлена у 22 пациентов (14 мужчин и 8 женщин). Гистологически при эрозивной форме лейкоплакии отмечались утолщение СОР, расширенные межклеточные пространства и шиповатый слой, резко выраженный акантоз, наблюдались участки эрозий и язв. В собственной пластинке СОР выявлена 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 лейкоплакия СОР – предраковое диспластическое заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барра 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.

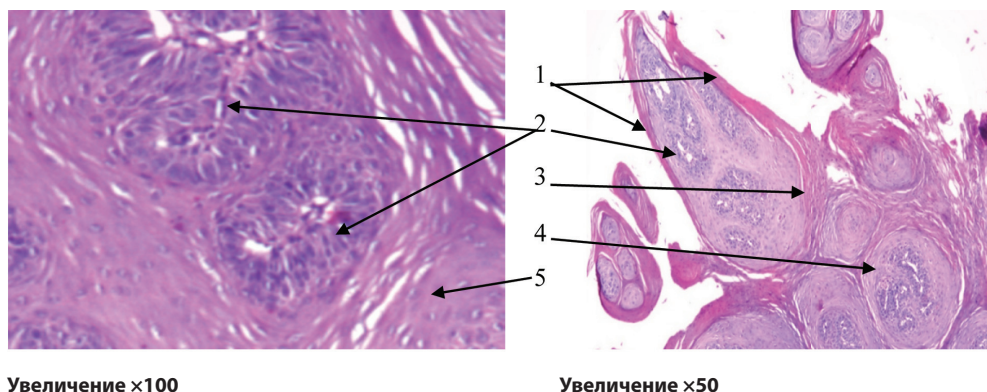


Рис. 2. Веррукозная лейкоплакия (бородавчатая форма) (окраска гематоксилином и эозином): 1 – гиперкератоз; 2 – полиморфные клетки с гиперхромными ядрами; 3 – поверхностный слой; 4 – шиповатый слой; 5 – кератогиалин
Fig. 2. Verrucous leukoplakia (wart-like form) (staining with hematoxylin and eosin): 1 – hyperkeratosis; 2 – polymorphic cells with hyperchromic nuclei; 3 – surface layer; 4 – spiky layer; 5 – keratoglycin

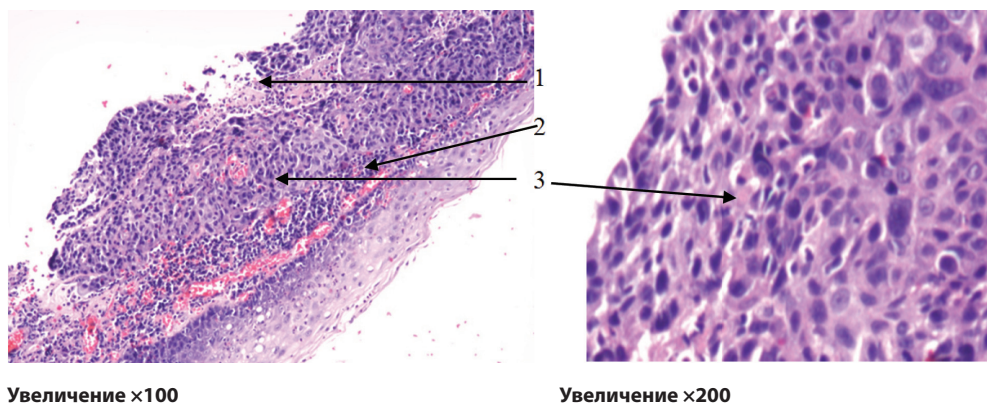


Рис. 3. Эрозивная форма лейкоплакии (окраска гематоксилином и эозином): 1 – эрозия; 2 – лимфоплазмоцитарная инфильтрация; 3 – участок малигнизации
Fig. 3. Erosive form of leukoplakia (staining with hematoxylin and eosin): 1 – erosion; 2 – lymphoplasmocytic infiltration; 3 – malignancy site

У 38 (9,3%) пациентов были обнаружены интраэпителиальные изменения низкой степени (LSIL) и у 4 (1%) – высокой (HSIL).

При LSIL 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 (табл. 2, рис. 5).

При HSIL изменения отмечались уже в нижней и средней третях эпителия СОР. 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 (табл. 2, рис. 6).

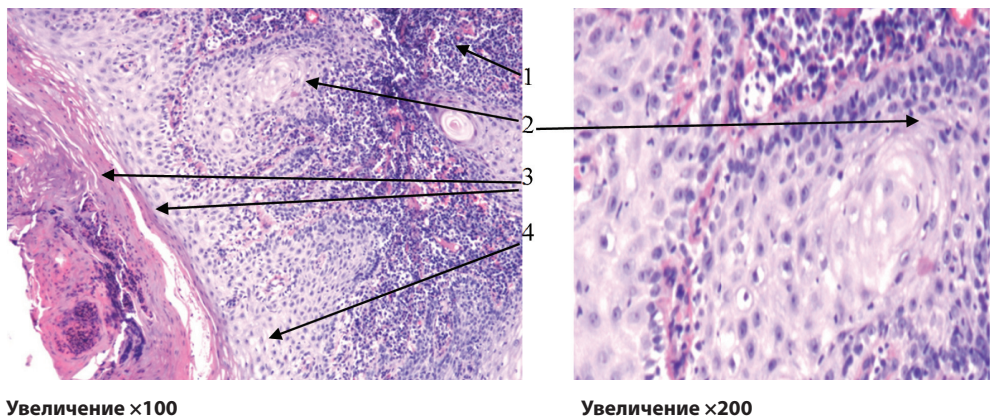


Рис. 4. Лейкоплакия с гиперплазией, ороговение (окраска гематоксилином и эозином): 1 – воспалительная инфильтрация; 2 – акантоз; 3 – гипер- и паракератоз; 4 – утолщение эпителиального пласта
Fig. 4. Leukoplakia with hyperplasia, keratinization (staining with hematoxylin and eosin): 1 – inflammatory infiltration;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

Таблица 2
Частота встречаемости плоскоклеточных интраэпителиальных изменений низкой степени при различных формах лейкоплакии СОР
Table 2
Frequency of occurrence of dysplastic changes in various forms of the leukoplakia of oral mucosa

Форма лейкоплакии СОР	Количество пациентов	Гистологическая форма лейкоплакии СОР (% от количества наблюдений формы лейкоплакии)		
		без интраэпителиальных изменений	с изменениями эпителия	
			LSIL	HSIL
Гомогенная (плоская)	308 (75,7%)	278 (76,2%)	30 (9,7%)	–
Негомогенная:				
веррукозная	77 (18,9%)	69 (89,6%)	7 (9,1%)	1 (1,3%)
эрозивно-язвенная	22 (5,4%)	18 (81,9%)	1 (4,5%)	3 (13,6%)
ВСЕГО	407 (100%)	365 (89,7%)	38 (9,3%)	4 (1%)

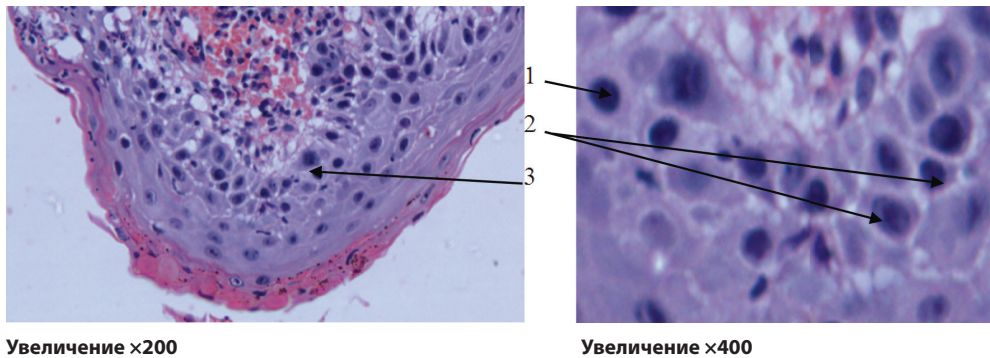


Рис. 5. Плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени (окраска гематоксилином и эозином): 1 – гиперхромные ядра; 2 – полиморфизм клеток; 3 – нижняя треть эпителиального пласта
Fig. 5. Squamous intraepithelial changes of low degree (staining with hematoxylin and eosin): 1 – hyperchromic nuclei; 2 – cell polymorphism; 3 – the lower third of the epithelial layer

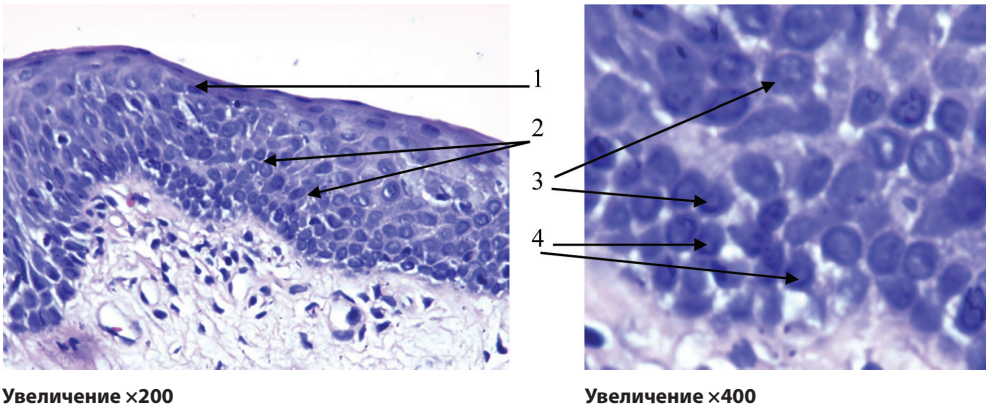


Рис. 6. Плоскоклеточные интраэпителиальные изменения высокой степени (окраска гематоксилином и эозином): 1 – верхняя треть эпителиального пласта; 2 – нижняя и средняя трети эпителиального пласта; 3 – полиморфизм клеток; 4 – гиперхромные ядра
Fig. 6. Squamous intraepithelial changes of high degree (staining with hematoxylin and eosin): 1 – the upper third of the epithelial layer; 2 – the lower and middle third of the epithelial layer; 3 – cell polymorphism; 4 – hyperchromic nuclei

Таблица 3
Распределение пациентов с лейкоплакией COP с LSIL и без LSIL по возрасту и полу
Table 3
Distribution of patients with the leukoplakia of oral mucosa with LSIL degree LSIL by age and gender

Лейкопла- кия COP	Пациенты n (%)	Пол n (%)		Количество пациентов в возрастных группах					
		Муж	Жен	18–34	35–44	45–54	55–64	65–74	
Без LSIL	369 (90,7%)	197 (53,4%)	172 (46,6%)	57 (15,5%)	79 (21,4%)	126 (34,2%)	72 (19,5%)	35 (9,4%)	
С измене- ниями LSIL	38 (9,3%)	18 (47,3%)	20 (52,6%)	2 (5,2%)	3 (7,9%)	18 (47,4%)	11 (28,9%)	4 (10,6%)	
ВСЕГО	407 (100%)	215 (52,8%)	192 (47,2%)	59 (14,5%)	82 (20,1%)	144 (35,4%)	83 (20,4%)	39 (9,6%)	

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

Лейкоплакия COP с плоскоклеточными интраэпителиальными изменениями низкой степени (LSIL) и без них чаще выявлялась у пациентов в возрастной группе 45–54 года. Вместе с тем статистически значимой разницы встречаемости диспластических изменений по половому признаку не было выявлено ($p>0,001$) (табл. 3).

■ Выводы

1. У обследованных пациентов (n=407) наиболее часто ($p<0,05$) – в 308 (75,7%) случаях – встречалась гомогенная лейкоплакия слизистой оболочки рта (плоская форма), а негомогенная лейкоплакия слизистой оболочки рта – в 99 (24,3%) случаях (веррукозная лейкоплакия COP – в 77 (18,9%), эрозивно-язвенная – в 22 (5,4%) случаях).



2. Установлены различные типы цитологического и гистологического строения слизистой оболочки рта у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта. При всех формах лейкоплакии слизистой оболочки рта ($n=407$) плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени выявлены у 38 (9,3%) пациентов ($p<0,05$).
3. Лейкоплакия слизистой оболочки рта с плоскоклеточными интраэпителиальными изменениями низкой степени и без них чаще выявлялась у пациентов в возрастной группе 45–54 года.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karpuk N.A., Rubnikov S.P., Boginskij O.Ju. Vozmozhnosti citologicheskoy diagnostiki v dispanserizacii pacientov s predopuholevymi zabolevanijami slizistoj obolochki rta s uchetom ih rasprostranennosti v Vitebskoj oblasti s 2014 po 2019 g. [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*. 2020;19(2):78–88. (In Russian)
2. Speight P.M., Speight P.M., Khurram S.A., et al. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018;125(6):612–627. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011
3. Dedova L.N., et al. Porazhenija slizistoj obolochki rotovoj polosti belogo cveta (lejkoplakija, plaskij lishaj) [Lesions of the mucous membrane of the oral cavity of white color (leukoplakia, lichen planus)]. Minsk: BSMU. 2010; 43 p. (In Russian)
4. Mashkillejson D.L. *Predrak krasnoj kajmy gub i slizistoj obolochki rta* [Precancer of the red border of the lips and oral mucosa]. Moscow: Medicine. 1970; 280 p. (In Russian)
5. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018;125(6):582–590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011
6. Mello F.W., Miguel A.F.P., Dutra K.L., et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2018;47(7):633–640. doi: 10.1111/jop.12726
7. Warnakulasuriya S., Kujan O., Aguirre-Uribe J.M., et al. 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.* 2021;27(8):1862–1880. doi: 10.1111/odi.13704
8. 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;36(10):575–580. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582
9. Strukov A.I., Serov V.V. *Patologicheskaja anatomija* [Pathological anatomy]. Moscow: Litterra. 2010; 880 p. (In Russian)
10. Barnes L., et al. *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). 2005; 177–179 pp.
11. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F., et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020;42(3):539–555. doi: 10.1002/hed.26006
12. Woo S.B. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol.* 2019;13(3):423–439. doi: 10.1007/s12105-019-01020-6
13. Califano J., Westra W.H., Meininger G., et al. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin. Cancer Res.* 2000;6(2):347–352.
14. Wetzel S.L., Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent. Clin. North Am.* 2020;64(1):25–37. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.004
15. Ho M.W., Field E.A., Field J.K., et al. 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):594–599. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.03.014