doi: 10.17116/stomat201796172-76

Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз

Д.м.н., проф. В.А. СЁМКИН*, д.м.н. О.Ф. РАБИНОВИЧ, д.м.н., проф. И.И. БАБИЧЕНКО, А.А. БЕЗРУКОВ*

Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, Москва, Россия

Лейкоплакия является одним из наиболее часто встречающихся облигатных предраковых заболеваний слизистой оболочки рта. Лечение лейкоплакии проводится в комплексе с хирургией. Удаленные ткани направляются на патоморфологическое исследование. В статье описаны клиника заболевания и соответствующие ему патологические процессы, наиболее часто выявляемые при патоморфологическом исследовании.

Ключевые слова: лейкоплакия, патоморфологическое исследование, предрак.

Leukoplakia: clinical and pathological diagnosis

V.A. SYOMKIN, O.F. RABINOVICH, I.I. BABICHENKO, A.A. BEZRUKOV

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

Leukoplakia is one of the most common obligate precancerous lesions of the oral mucosa. leukoplakia treatment is carried out in conjunction with surgery. Removed tissues are sent to pathological examination. The article describes clinical signs and corresponding pathological processes most often revealed by histological study.

Keywords: leukoplakia, pathological examination, precancer.

Лейкоплакия представляет собой гиперкератоз слизистой оболочки рта (СОР), сопровождающийся воспалением стромы и возникающий, как правило, в ответ на хронические экзогенные и эндогенные раздражения [12, 22, 29].

Лейкоплакия относится к одной из разновидностей кератозов, характеризующихся хроническим течением и поражающих СОР и красную кайму губ [2] под действием эндогенных и экзогенных факторов.

Лейкоплакия обычно диагностируется в среднем возрасте, распространенность заболевания увеличивается с годами. На долю идиопатической лейкоплакии полости рта приходится 10% случаев, а лейкоплакии, вызванной экзо- и эндогенными факторами, — 90% [49]. Чаще болеют мужчины [44].

Этиология и патогенез.

Несмотря на множество работ, посвященных лейкоплакии, вопрос об ее этиологии до сих пор остается открытым [20, 23, 33, 43]. Установлено, что появление участков лейкоплакии на СОР провоцируют слабые, но длительно действующие раздражители [36]: горячая или острая пища, крепкие спиртные напитки, табак и бетель, метеорологические (холод, ветер) и профессиональные факторы (анилиновые краски и лаки, пек, каменноугольные смолы, фенол, некоторые соединения бензола, формальдегид, продукты сухой перегонки угля, пары бензина, бром и др.) [7].

К основным экзогенным причинам нарушения кератинизации слизистой рта относят употребление алкоголя, горячей, острой и пряной пищи, а также курение [4, 45].

В последнее время выявлена взаимосвязь между наличием вирусной инфекции (а именно вируса папилломы человека — ВПЧ), возможным началом развития лейкоплакии и впоследствии ее озлокачествлением [2, 18, 35].

Хроническая травматизация СОР острыми краями разрушенных зубов и неправильно изготовленными протезами может привести к ограниченному гиперкератозу и возникновению лейкоплакических бляшек. Возникающий при наличии в сплаве протеза разнородных металлов гальванический ток также может способствовать нарушению кератинизации слизистой оболочки [5, 16]. При локализации лейкоплакии на красной кайме губ имеет значение хроническая травма сигаретой, трубкой, мундштуком [16, 46].

Лейкоплакия является профессиональным заболеванием лиц, работающих на химическом производстве и в горячих цехах [40].

Эндогенные факторы также оказывают огромное влияние на возникновение и клиническое течение лейкоплакии.

Установлена взаимосвязь между возникновением лейкоплакии и стрессом, гормональными расстройствами [10], наличием патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9, 15], недостатком витаминов А, Е, B_{12} [24, 27, 38, 47, 48], а также генетической предрасположенностью [13, 14, 19, 32].

Прослеживается связь возникновения и развития лейкоплакии с хронической кандидозной инфекцией [31, 54].

У некоторых пациентов выявляются эндокринные заболевания, в частности диабет типов 1 и 2. В качестве причин возникновения лейкоплакии указывают колебания уровня соотношения половых стероидных гормонов,

© Коллектив авторов, 2017

*Тел.: +7(499)247-0722

связанные с возрастной инволюцией, что нарушает процессы метаболизма и синтеза белка и, в свою очередь, снижает устойчивость тканей к воздействию неблагоприятных факторов, но прямой корреляции между этими факторами и возникновением лейкоплакии не прослеживалось [10, 15].

Вопрос о связи между наличием лейкоплакии и ВПЧ остается спорным, хотя у многих пациентов с лейкоплакией обнаруживается ВПЧ 16-го типа [2, 39, 42, 51].

Классификация лейкоплакии СОР

По современной классификации ВОЗ 10-го пересмотра (1999), различают гомогенную и негомогенную лейкоплакию. Негомогенная лейкоплакия, в свою очередь, подразделяется на эритроплакию, узелковую, пятнистую и веррукозную лейкоплакию [19, 22, 28, 34, 50]. Накоплены данные о том, что негомогенная лейкоплакия, особенно пятнистая, в 50% случаев представляет собой дисплазию эпителия и характеризуется высокой частотой малигнизации [8].

В 2005 г. ВОЗ приняла еще 1 классификацию заболеваний головы и шеи, в которой появляется понятие «эпителиальный предрак» [52], к которому, в свою очередь, относят эритроплакию и лейкоплакию СОР. Согласно этому, лейкоплакия гистологически подразделена на очаговую эпителиальную гиперплазию (без атипии), дисплазию низкой, средней и высокой степени. Для последних 3 видов лейкоплакии было введено понятие «плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия» (Squamous Intraepithelial Neoplasia — SIN) от 1 до 3 степеней тяжести. Главная особенность классификации SIN — четкое отображение каждого этапа злокачественной трансформации эпителия СОР [53].

Следует отметить, что эта классификация является в первую очередь патоморфологической и дополняет собственно клинический диагноз.

Гистологическое строение неизмененного эпителия СОР

Неизмененный некератинизированный многослойный плоский эпителий СОР включает в себя базальную мембрану, базальный слой, представленный 1 рядом клеток, имеющих цилиндрическую либо кубическую форму; дальше следуют парабазальный клеточный слой, состоящий из 1—2 рядов клеток, расположенных над базальными и не имеющих связи с базальной мембраной, потом — шиповатый слой, который содержит 5—6 рядов крупных, неправильной формы клеток с отростками, затем отмечается уплощение клеток и их превращение в плоские. На твердом небе, спинке языка и деснах в ороговевшем эпителии к шиповатому слою прилежит зернистый, состоящий из клеток удлиненной формы с кератиносомами и кератогиалиновыми гранулами, а также роговой слой с рядами ороговевших клеток, в которых ядра и цитоплазматические органеллы не выявляются. Цитологически от базального к поверхностному кератиновому слою эпителия отмечается прогрессивное уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения и накопление внутриклеточного кератина [3].

Клинико-морфологическая характеристика лейкоплакии

Клиническая картина лейкоплакии зависит как от формы заболевания и вызывающего ее фактора, так и от локализации. Лейкоплакия — заболевание хроническое; больные часто не могут уточнить момент его начала. Клинически лейкоплакия проявляется гиперпластическими процессами в многослойном плоском эпителии под воздействием разных повреждающих агентов и выражается в формировании поверхностного гиперкератоза. Парабазальный, базальный и поверхностные слои эпителия изменяются. Клинически лейкоплакия имеет несколько форм, гистологически может характеризоваться различными нозологическими процессами — от доброкачественного гиперкератоза до инвазивной плоскоклеточной карциномы. Поэтому все иссеченные ткани обязательно должны быть направлены на патоморфологическое исследование, которое должно включать в себя гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

ИГХ-исследование представляет собой метод идентификации специфичных антигенных свойств злокачественных опухолей. ИГХ-методы используются для локализации того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) *in situ* посредством связывания его с мечеными антителами и являются неотъемлемой частью современной диагностики рака, обеспечивая обнаружение в тканях различных клеток, маркеров пролиферации, клеточной зрелости, факторов акантоза.

В дальнейшем для визуализации антигенов используют специфические антитела и реагенты.

Лейкоплакия — это сугубо клинический термин; в настоящее время он не используется для морфологического описания. При лейкоплакии можно выявить 4 вида изменений: очаговую эпителиальную гиперплазию; плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 1-й степени (SINI), плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 2-й степени (SINII) и плоскоклеточную интраэпителиальную неоплазию 3-й степени (SINIII) [17].

При очаговой эпителиальной гиперплазии отмечают увеличение толщины эпителия в связи с увеличением одного из компонентов базального, шиповатого (акантоз) или поверхностного (гипер- и паракератоз) слоев. Она может сопровождаться воспалительными и реактивными цитологическими изменениями.

При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии I степени в эпителии имеются клетки с незначительно измененными цитологическими характеристиками; изменения ограничены нижней третью эпителия; при этом сохраняется нормальное созревание эпителиальных клеток в верхних $^{2}/_{3}$ эпителия. Могут выявляться ограниченные базальным слоем митозы нормальной конфигурации, также возможен гиперкератоз.

При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии II степени измененные клетки с атипическими цитологическими характеристиками отмечаются уже в нижней и средней трети эпителия. В ядрах определяются крупные ядрышки; таким образом, более выражена клеточная атипия. Дифференцировка клеток и тканей сохранена в верхней трети слизистой оболочки, митозы отмечаются в промежуточном и парабазальном слоях.

При плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени (SIN III) в активно пролиферирующих клетках выявляют митотическую активность; они занимают более $^{2}/_{3}$ эпителиального слоя. Однако в них нет цитологической атипии, характерной для карциномы *in situ*. Дифференцировка клеток сохранена в поверхностных слоях. Может присутствовать гиперкератоз. По мере на-

растания неопластических изменений в эпителии в подлежащей дерме усиливаются воспалительные явления, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами.

Клинически процесс обычно начинается с так называемой предлейкоплакической стадии, которая характеризуется воспалением участка СОР. На красной кайме губ эту стадию наблюдают редко [12].

После этого происходит ороговение, развивается так называемая плоская, или простая, форма лейкоплакии, представляющая собой равномерное ороговение ограниченного участка слизистой оболочки, которое является результатом гиперплазии эпителия и сопровождается хроническим воспалением стромы. Наиболее часто данная форма лейкоплакии локализуется на слизистой оболочке щек, по линии смыкания зубов и в углах рта, на языке. Пораженные участки слизистой могут иметь разную форму; так, возможно ороговение ограниченного участка слизистой оболочки щеки в виде полос с четкими границами и неправильными очертаниями, не снимающееся при соскабливании.

Субъективные ощущения при плоской лейкоплакии почти отсутствуют. Пациенты могут отмечать косметический недостаток в виде белесоватого участка слизистой или шероховатость. Заболевание характеризуется разной степенью утолщения эпителиального слоя и вовлечением в хронический воспалительный процесс собственной пластинки СОР; клинически воспалительная реакция имеет вид хронического воспаления или не проявляется вовсе. Важным признаком данной формы лейкоплакии является то, что участки СОР, подвергшиеся ороговению, не возвышаются над окружающими тканями.

Патоморфологически эта форма лейкоплакии описывается как очаговая эпителиальная гиперплазия, при которой проявления гиперкератоза чередуются с паракератозом. Если ороговение носит характер паракератоза, наиболее выражены явления акантоза. Собственная пластинка СОР в зоне поражения имеет воспалительный инфильтрат из мононуклеарных клеток и плазмоцитов, который чередуется с очагами фиброза и склероза. Соединительная ткань полнокровная, отечная, разрыхленная. Выражен парабазальный слой эпителия. Толщина шиповидного слоя — 40—50 рядов клеток, отмечается акантоз.

Таким образом, паракератоз при плоской лейкоплакии чаще сочетается с эпителиальной гиперплазией, при которой базальная мембрана остается хорошо определяемой в виде линии, отделяющей утолщенный эпителий от подлежащей стромы.

Плоская форма лейкоплакии может протекать годами без изменений или может переходить в веррукозную форму.

Веррукозная лейкоплакия — особая форма лейкоплакии. Основной ее клинический признак — значительно возвышающийся над уровнем СОР и резко отличающийся от нее по цвету участок выраженного ороговения. Очаги гиперкератоза имеют яркий молочно-белый цвет.

Различают бляшечную и бородавчатую формы веррукозной лейкоплакии [30]. При бляшечной форме определяются ограниченные молочно-белые, иногда — соломенно-желтые округлые образования с четкими контурами, возвышающиеся над окружающей слизистой оболочкой. Наиболее выраженную склонность к злокачественной трансформации имеет веррукозная лейкоплакия с бородавчатыми разрастаниями [1, 8, 21, 26].

Бородавчатая разновидность веррукозной лейкоплакии характеризуется плотными серовато-белыми бугристыми образованиями, возвышающимися на 2—3 мм над уровнем слизистой оболочки; она обладает бóльшим потенциалом к озлокачествлению, чем бляшечная. Ряд зарубежных и отечественных авторов отмечают, что именно веррукозная лейкоплакия в 70% случаев трансформируется в плоскоклеточный рак [6, 8, 11, 25, 37].

Гистологически эпителиальный покров слизистой оболочки резко утолщен за счет разрастания рогового и зернистого слоев. В цитоплазме клеток зернистого слоя увеличивается количество кератогиалина. Самые поверхностные клетки имеют вид тонких чешуек с плотной гомогенной эозинофильной протоплазмой и дегенерирующими ядрами. Тонкие соединительнотканные сосочки глубоко вдаются в толщу покровного эпителия. Акантоз выражен; в подлежащей, отечной и разрыхленной, соединительной ткани определяются хроническое воспаление, гиперемия, клеточная инфильтрация. При веррукозной лейкоплакии обнаруживают выраженный гиперкератоз, редко сочетающийся с небольшими очагами паракератоза; иногда в патологический процесс вовлечен блестящий слой; зернистый слой состоит из 4—5 рядов клеток с хорошо выраженными гранулемами, шиповатый слой — из 8—12 рядов клеток. Возможно выявление атипичных клеток. В отдельных случаях акантоз сопровождается удлинением и расширением эпителиальных выростов. Наблюдают изменения клеток шиповатого слоя. Клетки — разной величины и формы, имеют крупные гиперхромные ядра, содержащие в среднем 2—4 крупных ядрышка.

Эрозивная форма лейкоплакии — самая злокачественная [41]. При эрозивной форме лейкоплакии появляются трещины и эрозии, которые неизбежно подвергаются механическому и термическому воздействию.

Эрозии возникают как результат травмирования очагов лейкоплакии простой и веррукозной форм механическими и термическими факторами. Как правило, это наблюдается на слизистой оболочке языка, щек, красной каймы губ. При усилении ороговения, появлении инфильтрации в основании кровоточащей и незаживающей эрозии можно говорить об озлокачествлении процесса.

Гистологическое исследование показывает, что слизистая оболочка утолщена, расширены шиповидный слой и межклеточные пространства. Тяжи эпителия глубоко вдаются в толщину соединительнотканного слоя, разграничивая вытянутые, тонкие сосочки — акантоз. Эпителий местами разрыхлен; в местах потери эпителия формируются эрозии. Наблюдается хроническое воспаление в собственной пластинке слизистой оболочки, выражена межклеточная инфильтрация с примесью плазматических клеток и мононуклеарных клеток.

При подозрении на плоскоклеточный рак гистологическая картина характеризуется появлением участков гиперкератоза овальной формы с так называемыми «раковыми жемчужинами». Определяются комплексы атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в собственную пластинку слизистой оболочки. Атипичные клетки имеют цитологические признаки злокачественности, включая высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, выраженные 1 или несколько ядрышек, ядерную гиперхромазию и плеоморфизм, патологические митозы.

Таким образом, заключение патоморфолога будет содержать не клинический диагноз, а диагнозы (SIN), такие

как очаговая эпителиальная гиперплазия, плоскоклеточная эпителиальная неоплазия разной степени (от 1-й до 3-й), наличие или отсутствие атипичных клеток, гиперкератоз, веррукозная лейкоплакия или плоскоклеточный рак [17].

Исходя из вышеизложенного, лейкоплакия — клинический термин. Патоморфологическое заключение содержит описание в соответствии с классификацией ВОЗ 2005 г.: описана степень поражения слизистой оболочки в зависимости от глубины. Наличие гиперкератоза и гиперплазии следует рассматривать как подтверждение клинического диагноза «лейкоплакия». Ведущим клиническим признаком веррукозной лейкоплакии являются сильно возвышающиеся над окружающей слизистой очаги гиперкератоза, а при язвенно-эрозивной — очаги эрозий.

Если описаны частые митозы, скопление атипичных клеток с несколькими ядрами большого размера, можно говорить о карциноме *in situ*. Лейкоплакия рассматривается как предраковое заболевание. Наиболее склонны к озлокачествлению веррукозная и эрозивно-язвенная ее формы, поэтому при хирургическом лечении патоморфологическое исследование, включая ИГХ, является обязательным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Томиашвили Л.М. *Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ*. М. 2008;191.
2. Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Ивина А.А., Рабинович И.М., Тогонидзе А.А. К вопросу о папилломавирусном генезе лейкоплакии слизистой оболочки рта. *Архив патологии*. 2014;1:32-36.
3. Барер Г.М., Ремизов С.М. Случай наследственной мягкой лейкоплакии. *Стоматология*. 1989;3:81-82.
4. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Сатюкова Л.Я. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта. *Проблемы стоматологии*. 2013;2:3-9.
5. Гожая Л.Д. *Заболевания слизистой оболочки полости рта, обусловленные материалами зубных протезов (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика):* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2001. Ссылка активна на 20.08.16. Доступно по: http://www.studmedlib.ru/ru/doc/ISBN9785970416549-A013.html
6. Джанаева У.Р. *Клинико-морфологическое обоснование применения CO2-лазера при лечении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта:* Дис. ... канд. мед. наук. М.: ГОУ ВПО МГМСУ;. 1999. Ссылка активна на 10.11.15. Доступно по: http://www.dissercat.com/content/kliniko-morfologicheskoe- obosnovanie- primeneniya- CO2 -lazera-pri- lecheniі- predrakovykh —zabolevanii
7. Курицына И.Ю. *Лейкоплакия слизистой полости рта у курильщиков табака.* В сб.: Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии. 1999;44-45.
8. Лангле Р.П., Миллер К.С. *Атлас заболеваний полости рта.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
9. Лукина Г.И. *Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями органов пищеварения:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011. Ссылка активна на 20.08.16. Доступно по: http://www.dissercat.com/content/morfofunktsionalnye-osobennosti-slizistoi-obolochki-polosti-rta-u-bolnykh-s-zabolevaniyami-o
10. Макаров Я.Л. *Клиническое значение половых стероидных гормонов и их рецепторов при лейкоплакии слизистой оболочки полости рта:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2004. Ссылка активна на 20.08.16. Доступно по: http://www.dissercat.com/content/klinicheskoe-znachenie-polovykh-steroidnykh-gormonov-i-ikh-retseptorov-pri-leikoplakii-slizi
11. Максимовский Ю.М., Максимовская Л.М, Орехова Л.Ю. *Терапевтическая стоматология.* М.: Медицина; 2002.
12. Машкиллейсон А.Л. *Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта*. М.: Медицина; 1970.
13. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Островский А.Д. Новые возможности диагностики лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*. 2007;37-40.
14. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Островский А.Д., Тогонидзе А.А. Оптимизация диагностики различных форм лейкоплакии. *Стоматология*. 2012;4:20-21.
15. Стрюк Р.И. Взаимосвязь соматической патологии с заболеваниями слизистой оболочки полости рта и зубочелюстной области. Cathedra. *Стоматологическое образование.* 2008;7(2):52-55.
16. Тимофеев А.А., Ушко Н.А., Ярифа М.А., Рыбак В.А. Гальванизм как один из факторов развития злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта. *Современная стоматология.* 2011;2:103-107.
17. Тогонидзе А.А. *Оптимизация диагностики и лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2015. Ссылка активна на 15.09.16. Доступно по: http://www.cniis.ru/downloads/dis/dis_Togonidze.pdf
18. Acay R, Rezende N, Fontes A, Aburad A, Nunes F, Sousa S. Human papillomavirus as a risk factor in oral carcinogenesis: a study using in situ hybridization with signal amplification. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23(4):271-274.
19. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *International Journal of Clinical Oncology.* 2011;16(1):5-14.
doi: 10.1007/s10147-010-0157-3
20. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Diseases*. 2013;19(7):642-659.
doi.10.1111/odi.12065
21. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(7):379-382.
doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00167.x
22. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Diseases.* 2010;16(4):328-329.
doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01632.x
23. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* Lyon: IARC Press; 2005;430.
24. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:44-47.
doi: 10.1093/jnci/85.1.44
25. Bishen KA, Sethi A. Proliferative Verrucous Leukoplakia — diagnostic pitfalls and suggestions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;1:14(6):263-264.
26. Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer — a review of the literature, commentary and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck.* 1991;13:488-497.
doi: 10.1002/hed.2880130604
27. Brandt RB. Evaluation of serum and tissue levels of alphatocopherol. *Biochem Mol Medic.* 1996;57:64-66.
doi: 10.1006/bmme.1996.0009
28. Cabay RJJr, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 2007;36(5):255-261.
doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x
29. Feller L, Altini M, Slabbert H. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample — a clinicopathological study. *The Journal of the Dental Association of South Africa*. 1991;46:5:261-265.
30. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. *J Periodontol.* 2009;80(2):274-281.
doi: 10.1902/jop.2009.080329
31. Garber GE. Treatment of oral Candida mucositis infections. *Drugs.* 1994;47(5):734-740.
doi: 10.2165/00003495-199447050-00003
32. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral

cancer patients — a randomized controlled trial. *Oral Oncology*. 2012;48(9):893-897.

doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.008

33. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative Verrucous Leukoplakia (PVL): A Review of an Elusive Pathologic Entity. *Advances in Anatomic Pathology*. 2013;20(6):416-423.

doi.org/10.1097/pap.0b013e3182a92df1

34. Greenspan D, Jordan RC. The white lesion that kills — aneuploid dysplastic oral leukoplakia. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(14):1382-1384.

doi: 10.1056/nejmp048028

35. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *Journal of Dental Research*. 2009;88:4:300-306.

36. Li N, Sun Z, Han C. The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;220:218-224.

doi: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-37.x

37. Lindenmüller IH, Lambrecht JT. Proliferative verrucous leukoplakia. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2006;116(5):508-520.

38. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, Weber RS, Lee JJ, Martin JW, Hays GL, Goepfert H, Hong WK. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *The New England Journal of Medicine*. 1993;328:15-20.

doi: 10.1056/nejm199301073280103

39. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as arisk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982—1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2001;91(6):622-635.

doi: 10.1067/moe.2001.115392

40. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008;37:1:1-10.

doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x

41. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Saunders Elsevier, St. Louis, Mo, USA, 3rd edition, 2009;724-726.

42. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Medical Microbiology and Immunology*. 2003;192(3):145-148.

doi: 10.1007/s00430-002-0161-y

43. Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, Tovaru S. Oral leukoplakia — an update *Maedica (Buchar)*. 2014;9(1):88-93.

44. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncology*. 2003;39:8:770-780.

45. Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *European Journal of Cancer*. 2006;42(4):521-527.

doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.038

46. Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Diseases*. 2006;12(1):22-26.

doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01146.x

47. Ramaswamy G, Rao VR, Kumaraswamy SV, Anantha N. Serum vitamins' status in oral leucoplakias — a preliminary study. European Journal of Cancer: Part B. *Oral Oncology*. 1996;32(2):120-200.

doi: 10.1016/0964-1955(95)00076-3

48. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997;33(4):231-236.

doi: 10.1016/s0964-1955(97)00010-9

49. Starzyńska A, Pawłowska A, Renkielska D, Michajłowski I, Sobjanek M, Błażewicz I. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2014;31(6):341-350.

doi.10.5114/pdia.2014.40932

50. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology*. 2009;45(4-5):317-323.

doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.016

51. Varnai AD, Ballmann M, Bankfalvi A, Kovacs K, Heller H, Schmitt C, Volek J, Szendy M, Bollman R, Hildenbrand R. The prevalence of distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2009;38:181-187.

doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00723.x

52. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007;36(10):575-580.

doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x

53. Wright JM. Oral precancerous lesions and conditions. *Seminars in Dermatology*. 1994;13(2):125-131.

54. Wu L, Feng J, Shi L, Shen X, Liu W, Zhou Z. Candidal infection in oral leukoplakia: a clinicopathologic study of 396 patients from eastern China. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2013; 17(1):37-40.

doi: 10.1016/j.anndiagpath.2012.05.002