

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

Халилаева Е. В., Харитонов М. П.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек многофакторной этиологии с мало изученным патогенезом, но с характерными клиническими и цитологическими характеристиками. Распространенность в популяции данного заболевания по всему миру составляет от 0,5 до 2,6%. По данным врачей-дерматологов, примерно в 50% случаев имеет место сочетанное поражение кожи и слизистой оболочки полости рта [29].

КПЛ часто встречается у лиц среднего возраста и старше и затрагивает женщин в три раза чаще, чем мужчин. Клинически в полости рта выделяют несколько форм заболевания: типичную, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, гиперкератотическую, буллезную и атипичную с наиболее частой локализацией на слизистой оболочке щек, дорсальной и боковых поверхностях языка, десен [2, 17, 24]. Морфологическая картина КПЛ характеризуется признаками гиперкератоза в эпидермисе с утолщением зернистого слоя, вакуольной дегенерацией базальных клеток с инфильтрацией в виде скоплений гистиоцитов, лимфоцитов и макрофагов, неравномерным акантозом [30]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает данное заболевание как предраковое [10]. Впервые рак полости рта у больного с оральными проявлениями КПЛ был описан Hallorau в 1910 году [12]. В современном мире частота малигнизации КПЛ, по данным различных авторов, варьируется в пределах 0—10% [7, 19, 23]. Наиболее часто малигнизация происходит именно из эрозивной формы КПЛ (35%), которая проявляется непосредственной деструкцией эпителия с последующим развитием дисплазии [10, 11, 14—16].

Поиск возможных триггерных факторов неотрансформации КПЛ ротовой полости в настоящее время весьма актуален. Одной из теорий возникновения злокачественного преобразования эпителия является вирусная теория, и, в частности, воздействие вирусов папилломы человека высокого и среднего онкогенного риска [31]. Так, в исследованиях Viguier M., etc. у 10 пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ в тканях слизистой оболочки полости рта была обнаружена аномально высокая концентрация специфических для ВПЧ-16 цитотоксических лимфоцитов вокруг разрушенных клеток [28]. Результаты исследования впервые предполагают взаимосвязь аутоиммунного процесса и ВПЧ-16 и включение Т-лимфоцитов CD8 в патогенез заболевания [32]. Когортное исследование иранских авторов выявило преобладание ВПЧ-16 в биопсийном материале у пациентов с диспластическими поражениями эпителия ротовой полости на фоне КПЛ [25]. В исследовании проф. Ронь Г. И. и соавт. частота обнаружения ВПЧ-16 составила 9% среди пациентов с эрозивно-язвенной и гиперкератотической формами КПЛ, а ВПЧ-18 типа — 2% в сравнении с контрольной группой [1].

В последние годы все большее значение уделяют присутствию патогенных микроорганизмов, в том числе и *Candida albicans*, у пациентов с рефрактерными формами КПЛ СОПР. По данным Hatchuel DA etc, *Candida albicans* обнаружена у 37% больных с оральными формами КПЛ [13]. Симптомы КПЛ могут усугубляться в присутствии грибковой флоры, в то время как противогрибковая терапия эрозивных форм КПЛ способна трансформировать их в менее агрессивные ретикулярные формы [20, 33]. Использование антимикотических препаратов при лечении некоторых форм КПЛ в работах Krogh P., etc. показало уменьшение потенциала грибов рода *Candida* продуцировать канцерогенный N-нитрозобензилметиламин [18].

Кроме того, в последние годы большое внимание уделяется проблеме пролиферативной активности эпителиальных клеток СОПР с участием повышенной экспрессии гена Ki-67 и последующим прогрессированием заболевания [24]. В систематизированном научном обзоре, в котором описаны проведенные Fitzpatrick SG, etc. шестнадцать клинических исследований, включающих 7806 пациентов с диагнозом «КПЛ СОПР», 85 из них был диагностирован рак полости рта на фоне предшествующего хронического течения красного плоского лишая [9]. Демографические характеристики больных с выявленным раком полости рта не отличались от таковых в целом в популяции больных с диагнозом «КПЛ» (женский пол, возраст старше 50 лет), локализация злокачественных процессов была схожа с типичной локализацией патологических очагов. Casparis S., etc. в своем ретроспективном исследовании за 10-летний период наблюдений проанализировал 692 биопсии, взятых у 542 пациентов с диагнозом «КПЛ» и/или лихеноидными реакциями СОПР [4—6]. У 12 пациентов была диагностирована малигнизация в среднем в течение 16,8 месяца от начала постановки диагноза «Красный плоский лишай СОПР». Уровень малигнизации был выше у пациентов с лихеноидными реакциями СОПР (4,4%), чем у пациентов с КПЛ (1,2%).

Таким образом, красный плоский лишай имеет не только хроническое рецидивирующее течение, влияющее на качество жизни больных, но и обладает злокачественным потенциалом, способным привести к неизлечимому процессу. Следует отметить, что пока не будет достигнуто единое мнение относительно причин неотрансформации КПЛ, врачи-стоматологи должны проявлять онконастороженность в отношении всех пациентов с диагнозом «КПЛ СОПР» для выявления ранних признаков малигнизации и комплексного лечения рака полости рта на ранних стадиях.

Цель исследования — определить степень диспластических изменений эпителия и, как результат, оценить возможность малигнизации с помощью цитологического метода обследования у пациентов с деструктивными формами КПЛ, при которых длительно текущие эрозивно-язвенные поражения протекали без положительной динамики на фоне проведения консервативной терапии либо в отсутствие таковой.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили клинические наблюдения за 112 пациентами с КПЛ СОПР за период с января 2016 по декабрь 2017 г., обратившимися на консультативный прием в ГАУЗ СО «СОСП», среди них 87 женщин и 25 мужчин (28,7%), возраст — от 49 до 78 лет, средний возраст составил $56 \pm 1,3$, средняя продолжительность заболевания — $2,1 \pm 1,5$ года. Были выявлены следующие формы КПЛ: типичная (51%), эрозивно-язвенная (41%), гиперкератотическая (4%), экссудативно-гиперемическая (2%), буллезная (2%).

Всего нами было обследовано 46 пациентов с эрозивно-язвенной формой КПЛ СОПР, все пациенты были женского пола, средний возраст которых составил $58 \pm 3,4$ года. Критерием включения в данное исследование явились наличие данной деструктивной формы заболевания с отрицательной динамикой на фоне комплексного консервативного лечения либо при длительном отсутствии терапии в силу низкой диспансеризации пациентов в стоматологических учреждениях по месту жительства. Таким образом, 35 больных с КПЛ СОПР были подвергнуты цитологическому исследованию мазков из элементов поражения. Забор соскобов из эрозий и язв проводили через 2 недели от начала консервативной терапии либо в первое посещение при выяснении обстоятельств длительного отсутствия диспансерного наблюдения.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным проведенного стоматологического и цитологического обследования, у 29 пациентов (82% от общего числа обследованных цитологическим методом) были выявлены поражения различной степени диспластических изменений эпителия, в том числе и с малигнизацией КПЛ. Примеры данного неблагоприятного течения КПЛ СОПР мы представили в следующих клинических случаях.

Клинический пример № 1. Пациентка Г., 1934 года рождения, обратилась в мае 2016 г. с жалобами на болезненную эрозию на боковой поверхности языка справа. Из анамнеза заболевания было выяснено, что впервые диагноз «КПЛ» был поставлен 6 лет назад врачом-дерматовенерологом, лечение проводилось периодически врачом-стоматологом в стоматологической поликлинике по месту жительства. Пациентка страдает сопутствующими заболеваниями: хронический панкреатит, хронический холецистит, гипертоническая болезнь 2 ст., АГ 2 ст., сахарный диабет 2 типа; курение отрицает. Наследственность по онкологическим заболеваниям не отягощена. При осмотре СОПР были обнаружены патологические элементы: на слизистой оболочке правой щеки папулы белого цвета, сливающиеся между собой в линию; на боковой поверхности языка справа эрозия диаметром 1 см, овальной формы с четкими границами, болезненная при пальпации. Заключение цитологического исследования: многослойный плоский эпителий с выраженными реактивными изменениями, отдельные клетки с дисплазией легкой степени (CINI); элементы воспаления умеренно; смешанная флора, преимущественно кокковая.

Клинический пример № 2. Пациентка Л., 1959 года рождения, впервые обратилась в ГАУЗ СО «СОСП» еще в апреле 2017 г. с жалобами на болезненную эрозию на слизистой оболочке верхней губы. Данная эрозия появилась около 2 лет назад, к врачу пациентка не обращалась. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 ст., АГ 2 ст., аутоиммунный тиреоидит; курение в течение 10 лет. Наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена. При осмотре СОПР были обнаружены патологические элементы: на слизистой оболочке щеки папулы белого цвета, сливающиеся между собой в линию; на слизистой оболочке верхней губы на фоне папул эрозия диаметром 8 мм, болезненная при пальпации. Было проведено комплексное консервативное лечение, через 2 недели которого обнаруживалась слабая положительная динамика, в связи с чем было проведено цитологическое исследование с очага поражения. Заключение цитологического исследования: в препарате на фоне обильного лейкоцитарного инфильтрата клетки многослойного плоского эпителия с реактивными изменениями до дисплазии тяжелой степени в отдельных группах (CINII); железистый эпи-

телей с легким полиморфизмом; флора обильная полиморфная, включая обрывки нитей мицелия грибов рода *Candida albicans*.

Клинический пример № 3. Пациентка П., 1964 года рождения, впервые обратилась в ГАУЗ СО «СОСП» в 2014 году с жалобами на шероховатость слизистой оболочки щеки слева. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь 2 ст., АГ 2 ст., ИБС, климактерический синдром; курение отрицает. Наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена. При осмотре полости рта отмечено наличие штампованно-паяного мостовидного протеза в неудовлетворительном состоянии (многочисленные перфорации) на нижней челюсти слева. При осмотре СОПР были обнаружены патологические элементы на слизистой оболочке щеки слева в виде папул белого цвета, сливающихся между собой. Был поставлен диагноз «типичная форма КПЛ слизистой оболочки щеки слева». Пациентке было назначено комплексное консервативное лечение; рекомендованы замена ортопедической конструкции и диспансерное наблюдение в стоматологической поликлинике по месту жительства. В сентябре 2017 года пациентка явилась с жалобами на боль в языке справа, ранее назначенное лечение и рекомендации не соблюдала. При осмотре полости рта на слизистой оболочке щеки справа и слева были выявлены папулы белого цвета, сливающиеся между собой; на боковой поверхности языка справа эрозия диаметром 0,7 мм с неровными краями, плотная в основании, слабо болезненная при пальпации. Заключение цитологического исследования: на фоне выраженного продуктивного воспалительного процесса злокачественный неопластический процесс; трудно дифференцировать между мукоэпидермоидным раком и плоскоклеточным раком. По результатам цитологического заключения пациентка была направлена на биопсию с гистологическим исследованием с целью уточнения диагноза.

Представленные клинические примеры пациентов с деструктивными формами КПЛ СОПР в очередной раз доказывают риск развития диспластических изменений эпителия и последующего развития неотрансформации. Кроме того, половая принадлежность (женщины) и локализация злокачественных очагов КПЛ (язык) полностью согласуются с данными большого количества исследователей по всему миру.

Выводы

Всемирная организация здравоохранения определяет красный плоский лишай как предраковое заболевание, связанное с увеличением риска развития рака ротовой полости. Вопрос о злокачественном потенциале КПЛ будет оставаться не решенным, пока не будут проведены рандомизированные контролируемые исследования, в которых будут представлены максимально однородные группы пациентов по полу, возрасту, анамнезу, длительности заболевания, осложнениям, сопутствующим общесоматическим патологиям, проведенному лечению. Данный подход сможет предоставить более точные результаты причинно-следственных связей возникновения рака полости рта в области локализации КПЛ. Тем не менее до тех пор, пока не будет достигнуто единое мнение о причинах развития рака у пациентов с КПЛ, врачи-стоматологи должны уделять особое внимание пациентам с данным заболеванием.

По результатам наших наблюдений, хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта красный плоский лишай стоит рассматривать как предраковое состояние, связанное с увеличением риска развития малигнизации. Повышение риска злокачественной трансформации, возможно, связано с отягощенным общесоматическим анамнезом пациентов, особенно в виде патологии сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями, а также местными факторами в ротовой полости, такими, как микробный, травматический фактор, аллергический компонент, курение, которые можно рассматривать в качестве ко-фактора, усугубляющего течение деструктивных форм КПЛ.

Вследствие выявленного риска озлокачествления КПЛ всем пациентам с деструктивными формами, страдающим общесоматическими заболеваниями с хроническим течением и имеющим неблагоприятные местные факторы в полости рта, необходимо проведение дополнительных методов обследования (цитологических, микробиологических и др.) при первичном осмотре и на определенных этапах лечения данного заболевания. Поиск предрасполагающих факторов малигнизации КПЛ, особенно у пациентов с диспластическими изменениями эпителия, требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Ронь, Г.И. Роль вирусной инфекции в развитии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта/Г.И. Ронь, Г.М. Акмалова // Пародонтология. – 2014. – № 1 (70). – С. 24–26.
2. Neoplastic transformation of oral review of the literature/G. Abbate, A. M. Foscolo, M. Gallotti, A. Iancella, F. Mingo // Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2006. – Vol. 26. – P. 47–52.
3. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from southeastern Spain/A. Bermejo-Fenoll, M. Sanchez-Siles, P. Lopez-Jornet, F. Camacho-Alonso, N. Salazar-Sanchez // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45 (8). – P. 54–56.
4. Oral lichen planus, oral lichenoid lesions, oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011/S. Casparis, J. M. Borm, J. Kamarachev, M. C. Locher // Oral and Maxillofacial Surgery. – 2015. – P. 149–156.
5. Van der Meij, V. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients/V. van der Meij, H. Mast, I. van der Waal // Oral Oncology. – 2007. – Vol. 43 (8). – P. 742–748.

6. Van der Meij, E. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study/E. van der Meij, K. P. Schepman, I. van der Waal // *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*. – 2003. – Vol. 96 (2). – P. 164–171.
7. Eisenberg, E. Oral lichen planus: a benign lesion/E. Eisenberg // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2000. – Vol. 58. – P. 1278–1285.
8. Eisenberg, E. Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer/E. Eisenberg, D. J. Krutchkoff // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. – 1992. – Vol. 73. – P. 699–704.
9. Fitzpatrick, S. G. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review/S. G. Fitzpatrick, S. A. Hirsch, S. C. Gordon // *J Am Dent Assoc*. – 2014. – Vol. 145 (1). – P. 45–56.
10. Malignant transformation of oral lichen planus in lingual location: report of a case/J. M. Gandara-Rey, M. D. Freitas, P. G. Vila, A. B. Carrion, J. M. Suarez Penaranda, A. G. Garcia // *Oral Oncology Extra*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1–4.
11. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population/S. Gandolfo, L. Richiardi, M. Carrozzo, R. Broccoletti, M. Carbone, M. Pagano, C. Vestica, S. Rosso, F. Merletti // *Oral Oncol*. – 2004. – Vol. 40 (1). – P. 77–83.
12. Gonzales-Moles, M. A. Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation/M. A. Gonzales-Moles, C. Scully, J. A. Gil-Montoya // *Oral Dis*. – 2008. – Vol. 14. – P. 229–243.
13. Candidal infection in oral lichen planus/D. A. Hatchuel, E. Peters, J. Lemmer, J. J. Hille // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. – 1990. – Vol. 70. – P. 172–175.
14. Carcinoma on oral lichen planus: report of four cases and review of literature/C. Hermans, A. Dietrich, T. Ruzicka, R. Wolf, M. Braun-Falco // *Published online*. – 2016. – Vol. 7. doi: 10.11138/cderm/2016.4.1.014. ISSN:2282-4103.
15. Irani, S. Squamous Cell Carcinoma arising in Oral Lichen Planus. Case report/S. Irani // *DJH*. – 2010. – Vol. 1, № 2.
16. Ismail, S. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation/S. B. Ismail, S. K. S. Kumar, R. B. Zain // *J Oral Sci*. – 2007. – Vol. 49. – P. 89–106.
17. Jones, K. B. White lesions in the oral cavity: Clinical presentation, diagnosis and treatment/K. B. Jones, R. Jordan // *Semin Cutan Med Surg*. – 2015. – Vol. 34. – P. 161–170.
18. Krogh, P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine/P. Krogh, B. Hald, P. Holmstrup // *Carcinogenesis*. – 1987. – Vol. 8. – P. 1543–1548.
19. Krutchkoff, D. J. Oral lichen planus: The evidence regarding potential malignant transformation/D. J. Krutchkoff, L. Cutler, S. Laskowski // *J Oral Pathol*. – 1978. – Vol. 7. – P. 1–7.
20. Lundström I. M. Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus/I. M. Lundström // *Int J Oral Surg*. – 1984. – Vol. 13 (1). – P. 16–24.
21. Lacy, M. F. Lichen planus: a theory of pathogenesis/M. F. Lacy, P. C. Ready, K. D. Hay // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. – 1983. – Vol. 56. – P. 521–526.
22. Mattila, R. Immunohistochemical study on topoisomerase II alpha, Ki-67 and cytokeratin-19 in oral lichen planus lesions/R. Mattila, K. Aanen, S. Syrjnen // *Arch. Dermatol. Res*. – 2007. – Vol. 298. – P. 381–388.
23. Clinical guidelines of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: A 5-year experience/M. D. Mignogna, L. Lo Muzio, L. Lo Russo, S. Fedele, E. Ruoppo, E. Bucci // *Oral Oncol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 262–267.
24. Regezi, J. A. Oral Pathology, Clinical Pathologic Correlations/J. A. Regezi, J. J. Saunders. – 5th ed. – USA, 2008.
25. Prevalence of human papillomavirus in oral lichen planus in an Iranian cohort/M. Sahebjamiee, L. Sand, S. Karimi [et al.] // *J oral Maxillofac Pathol*. – 2015. – Vol. 19 (2). – P. 170–174.
26. A clinical report of an oral lichen planus associated to epidermoid carcinoma in contact with metallic restorations/R. H. Silva, A. G. Paleari, C. de A. Brito, J. F. Rocha, E. M. Massucato, C. C. Quishida // *J Contemp Dent Pract*. – 2014. – Vol. 1, № 15 (5). – P. 651–653.
27. Silverman, S. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion/S. Silverman // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2000. – Vol. 58. – P. 1286–1288.
28. Human papillomavirus linked to auto-immune disease. Immunology, inflammation, infectology and microbiology/M. Viguier [et al.]. – 2014.
29. Оценка результатов комплексной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием аутологичной плазмы и гидролизата плаценты человека/И. Н. Усманова, Л. П. Герасимова, З. Р. Хисматуллина, И. Гранот, Р. Р. Ахмеров, Е. Р. Абдрахманова, Р. Ф. Хуснарязанова, И. Р. Усманов, О. В. Мудрик // *Проблемы стоматологии*. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 37–44.
30. Анисимова, И. В. Частота сочетания красного плоского лишая с соматической патологией и местными неблагоприятными факторами полости рта/И. В. Анисимова, Л. А. Симонян // *Проблемы стоматологии*. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 16–22.
31. Характеристика данных анкетирования, микрокристаллизации и лабораторных показателей ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишаем/И. В. Анисимова, Л. Ю. Золотова, Л. М. Ломиашвили, Л. А. Симонян // *Проблемы стоматологии*. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 5–10.
32. Обоснование применения цинксодержащих препаратов в комплексном лечении больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта/С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, Г. И. Ронь, Н. Д. Чернышева, Т. Г. Хонина // *Проблемы стоматологии*. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 40–45.
33. Состояние проницаемости гематосаливарного барьера при красном плоском лишае слизистой оболочки рта/С. В. Чуйкин, Г. М. Акмалова, А. Ж. Гильманов, Е. М. Гареев // *Проблемы стоматологии*. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 11–18.

CLINICAL CASES OF MALIGNANT POTENTIAL WITH EROSIVE LESIONS OF OLP PATIENTS

Khalilaeva E. V., Kharitonova M. P.

Ural state medical university, Ekaterinburg

Summary. Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory oral mucosal disease with an unknown etiology. Several studies report the malignant potential of OLP. However, this topic is still controversial. The frequency of malignant transformation varies between 0—10%, and erosive lesions show the highest index. Cytological examination was performed in all erosive long-lasting lesions (35 patients) with the aid of endocervical brush. The lesions of twenty-nine patients showed different types of dysplasia (from mild to severe), even cancer in situ. Nevertheless, a longitudinal study should be conducted in order to investigate the meaning of this study. The appearance of erosive lesions with dysplasia which are found during follow-up, further biopsies should be carried out, because their malignant potential is not yet clear.