

ВЫЯВЛЕНИЕ МАЛИГНИЗАЦИИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова, Е.В. Лобачева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

DETECTION OF MALIGNIZATION PROCESSES IN PRECANCEROUS LESIONS IN THE ORAL MUCOUS

E.A. Gorbatova*, M.V. Kozlova, E.V. Lobacheva

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia

E-mail: Gorbatova_k@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оптимизация метода выявления малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (СОР).

Материалы и методы. В группу исследования вошли 32 человека с поражениями слизистой оболочки рта СОР: с плоским лишаем – 17 с декубитальной язвой – 15. Авторами предложен способ диагностики эрозивно-язвенных элементов СОР, заключающийся в окрашивании патологических очагов 1% раствором толуидинового синего с последующей аутофлуоресцентной стоматоскопией (АФС). Определяли эффективность методик АФС, окрашивания и сочетания двух методов в визуализации границ предопухолевых поражений СОР.

Результаты и обсуждение. При использовании методики АФС в 63.7% случаев получены недостоверные результаты диагностирования у пациентов с наличием рака СОР, кроме того, у 27.3% не выявлено злокачественное новообразование (ЗНО). Маркирование элементов поражения 1% раствором толуидинового синего и их освещение стоматоскопом АФС позволяли установить зону темного свечения в тех случаях (27.3%), когда стоматоскопия не идентифицировала патологический очаг как участок без флуоресценции. У всех пациентов со ЗНОСОР, диагностированным методом АФС с окрашиванием, истинно положительный результат был подтвержден морфометрическими данными.

Заключение. АФС с окрашиванием обладает высокой чувствительностью и специфичностью 100% и в 2 раза эффективнее АФС в диагностике дисплазии эрозивно-язвенных элементов СОР.

Ключевые слова: аутофлуоресцентная стоматоскопия, оптические методы диагностики, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки рта.

Abstract

Purpose. To optimize the technique for revealing malignant foci in precancerous lesions in the oral mucous.

Material and methods. 32 people were taken into the trial. They had: lichen planus - 17 patients; decubital ulcer – 15 patients. The authors propose an improved diagnostic technique for detecting erosive-ulcerative elements in oral mucous lesions; namely, staining the pathological foci (erosion or ulcer) with 1% toluidine blue solution followed by autofluorescent stomatoscopy (AFS). Effectiveness of AFS and staining as well as a combination of two imaging techniques for determining margins of pre-tumor lesions in the oral mucous were assessed too.

Results and discussion. AFS did not reliably diagnose patients with oral mucous cancer in 63.7%; in addition, in 27.3% of cases it did not reveal malignant neoplasms either. Staining of lesion elements with 1% toluidine blue solution and their illumination with an autofluorescent stomatoscope promoted the detection of dark luminescence zones in those cases (27.3%) when stomatoscopy cannot detect pathological foci without fluorescence. In all patients, malignant neoplasms of the oral mucous which had been diagnosed with AFS and staining were confirmed by morphometric findings.

Conclusion. AFS with staining has a high sensitivity and specificity equal to 100%, and it is twice more effective than AFS in diagnostics of dysplasia erosive-ulcer elements in the oral mucous.

Key words: autofluorescent stomatoscopy, optical diagnostics, erosive and ulcerative lesions, oral mucous

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Лобачева Е.В. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 33–37.

По данным литературы, предопухолевые поражения слизистой оболочки рта (СОР) составляют от 15.2 до 84.9% всех нозологий [1, 2]. К данной патологии СОР с потенциальной вероятностью раз-

вития дисплазии, по классификации А.Л. Машкиллейсона (1970) и иностранных авторов [3], в том числе относятся: длительно незаживающие язвы, эрозивно-язвенные формы плоского лишая,

лейкоплакии. Своевременная диагностика подобных состояний и новообразований является залогом благоприятного прогноза заболевания [4-6].

Выявление малигнизации предопухолевых состояний стандартными методами затруднено в связи с вариабельностью патологического процесса, выраженного вразнообразных морфологических и морфометрических нарушениях состояний слизистой оболочки [7].

Исследования, проведенные А.Е. Пурсановой и соавт. (2015), показали, что 42.8% специалистов дифференцируют ранние проявления рака СОР [8]. А.М. Аванесов и соавт. (2017) установили, что в 65% случаев наличие ЗНО врач-стоматолог может заподозрить только на третьем визите пациента [9]. В начальном периоде при клиническом осмотре СОР хорошая видимость элементов поражения не дает преимуществ, поэтому необходимо применять дополнительные методы [8-11].

На сегодняшний день к современным диагностическим тестам, которые помогают врачам первичного звена установить заболевание СОР и заподозрить развитие канцерогенеза, относят: аутофлуоресцентную стоматоскопию с помощью стоматоскопа АФС (ООО «Полироник», Россия), «Velscope» (США), люминесцентную стоматоскопию, окрашивание раствором толуидина [3, 10-15].

Методика АФС основана на различиях в спектральном составе и интенсивности эндогенного излучения здоровых тканей и очагов поражения. В результате нарушения метаболических процессов в тканях накапливается эндогенный порфирин (флюорофор), за счет этого при воздействии световым лучом синего спектра на зоны воспаления появляется ответ красного или темно-бордового цвета, отсутствие свечения (темное пятно) указывает на озлокачествление [10-15]. В стоматологической практике на сегодняшний день данный метод широко используют для выявления онкологических заболеваний полости рта, имеющих проявления в виде эрозивно-язвенных элементов. В тоже время, по данным ряда авторов, недостаток способа заключается в низкой специфичности по заявленным критериям диагностики [14, 15].

Кроме того, оценить состояние СОР с помощью АФС возможно по качественным показателям, что достаточно субъективно и зависит от многих факторов, в том числе организационного характера. Отсутствие количественных критериев осложняет понимание врачом-стоматологом полученных результатов [10-15].

В зарубежной практике для оценки размера патологического очага применяют маркирование элементов поражения 1%-м раствором толуидинового синего. Принцип действия методики осно-

ван на удержании красителя в межклеточном пространстве поврежденных клеток с нарушенными метаболическими процессами; связывании с отрицательно заряженными митохондриальными мембранам, сродства к ДНК и сульфатированным мукополисахаридам [3]. S. Silverman и соавт. (2010) заявлена высокая (90%) точность данного способа диагностики.

Таким образом, методика АФС имеет недостатки и нуждается в дополнительной доработке. Тест с окрашиванием 1%-м раствором толуидинового синего элементов поражения, несмотря на доступность и высокий процент достоверности, не получил широкого распространения в практической стоматологии.

Цель исследования — оптимизация метода выявления малигнизации предопухолевых заболеваний СОР.

Материалы и методы

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» в 2019 г. прошли обследование 67 пациентов в возрасте от 35 до 87 лет с заболеваниями СОР.

Критерии включения:

- эрозивно-язвенные формы плоского лишая и лейкоплакии;
- отдельные элементы поражения — эрозия, язва, вследствие хронической механической травмы.

Критерии исключения — заболевания СОР:

- инфекционные;
- аллергические;
- доброкачественные опухоли;
- кератозы.

В группу исследования вошли 32 человека старше 45 лет со следующими поражениями СОР: плоским лишаем — 17, декубитальной язвой — 15.

Клиническое обследование состояло из стандартных методов: опрос, сбор анамнеза, изучение внешнего статуса с обязательной пальпацией лимфатических узлов региональной области. Осмотр рта включал описание состояния слизистой оболочки губ, щек, твердого и мягкого нёба, десны, зубов, зубных рядов, выявление факторов хронической механической травмы (дистопированные зубы, острые края зубов, пломб, ортопедических конструкций, наличие разнородных металлов). Детально анализировали очаги поражения СОР по следующей схеме: 1. Внешний вид: тип, локализация; размер; форма краев; состояние окружающих тканей. 2. Пальпация: болезненная/безболезненная; консистенция (мягкоэластичная/плотноэластичная), наличие уплотнения.

3. Стоматоскопия с помощью аппарата АФС (ООО «Полироник», Россия).

Для визуализации размеров и границ эрозивно-язвенных элементов поражения СОР при выполнении биопсии был предложен метод (патент №2722766):

1. Полость рта ополаскивается водой.
2. Выполняется окрашивание элемента поражения слизистой оболочки рта (эрозии или язвы) 1% раствором толуидинового синего стерильной ватной палочкой в течение 15 сек.
3. Полость рта ополаскивается водой.
4. Наносится 1%-й раствор уксусной кислоты на элемент поражения слизистой полости рта стерильной ватной палочкой в течение 15 сек.
5. Полость рта ополаскивается водой.
6. При естественном освещении проводится аутофлюоресцентная стоматоскопия аппаратом АФС («Полироник», Россия).

Окрашивание с последующей стоматоскопией изменяет интенсивность флюоресценции патологических очагов и дает четкое топографирование места забора биологического материала, что обеспечивает надежность гистологического исследования.

Для постановки окончательного диагноза участки поражения СОР брали на биопсию. Гистологические образцы исследовали в патологоанатомическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Для оценки предложенного способа проводили сравнение АФС, окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего и сочетания двух методов. Эффективность рассчитывали с помощью чувствительности и специфичности

Чувствительность (Ч) вычисляли по формуле:

$$Ч = \frac{\text{истинно положительный}}{\text{истинно положительный} + \text{ложноотрицательный}} \cdot 100\%.$$

Специфичность (С) рассчитывали:

$$С = \frac{\text{истинно отрицательный}}{\text{истинно отрицательный} + \text{ложноотрицательный}} \cdot 100\%.$$

Данные морфологического заключения принимали в качестве неоспоримого критерия для диагностики онкологического заболевания и исключения ложноположительных/отрицательных результатов.

Полученные результаты обрабатывали методом описательной статистики, методом дисперсионного анализа (*t*-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными в тех случаях, когда вероятность принадлежности к одной из общностей не превышала $p=0.023$.

Результаты и обсуждение

Анализ стоматологического статуса всех пациентов показал, что в 95% всех случаев местной причиной возникновения или обострения имеющегося заболевания СОР явилась постоянная травма различного характера, в основном острыми краями разрушенных и дистопированных зубов, ортопедическими конструкциями.

При проведении стоматоскопии у 32 пациентов с эрозивно-язвенными изменениями СОР в 36.4% случаев произошла «ложная» идентификация развития канцерогенеза, положительный результат подтвержден у 27.3%, ложноотрицательный ответ – 27.3%, истинноотрицательный – 9%.

Таким образом, при проведении методики АФС в 63.7% тест обладал недостоверной информацией относительно диагностики пациентов с раком СОР, также установлен одинаковый процент выявления (27.3%) и невыявления (27.3%) данной патологии. Иначе говоря, не обнаружена половина пациентов с подозрением на возможную малигнизацию элементов поражения.

Маркирование элементов поражения 1% раствором толуидинового синего и их освещение стоматоскопом АФС позволили выявить зону темного свечения в тех случаях (27.3%), когда стоматоскопия не идентифицировала патологический очаг

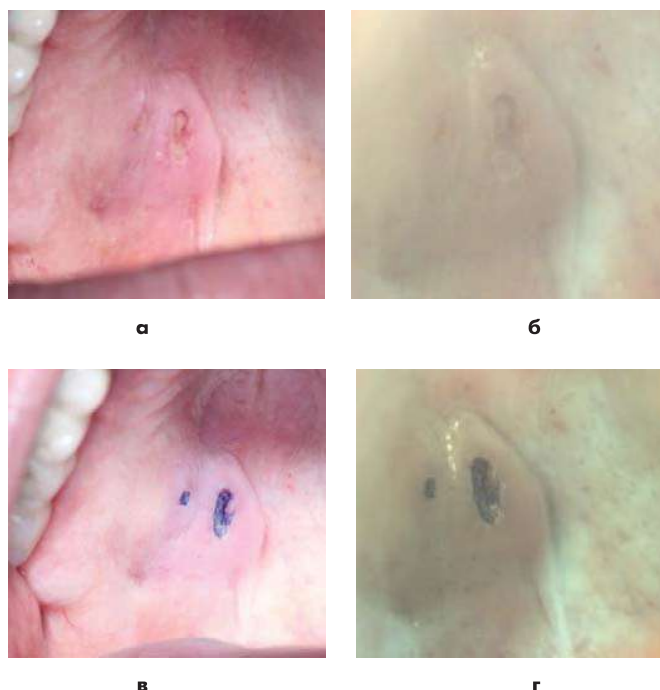


Рис. 1. Клиническая картина, пациент 3., 45 лет, АФС (а, б), АФС с окрашиванием (в, г). а-язва твердого неба. б-освещение элемента прибором АФС, имеет красную флюоресценцию. в-окрашивание язвы 1% раствором толуидинового синего. Определены границы патологического очага, который интенсивно поглощает краситель. г-после окрашивания повторная стоматоскопия элемента поражения выявила отсутствие флюоресценции, выполнена биопсия, по данным гистологии поставлен диагноз «высокодифференцированный плоскоклеточный рак СОР».

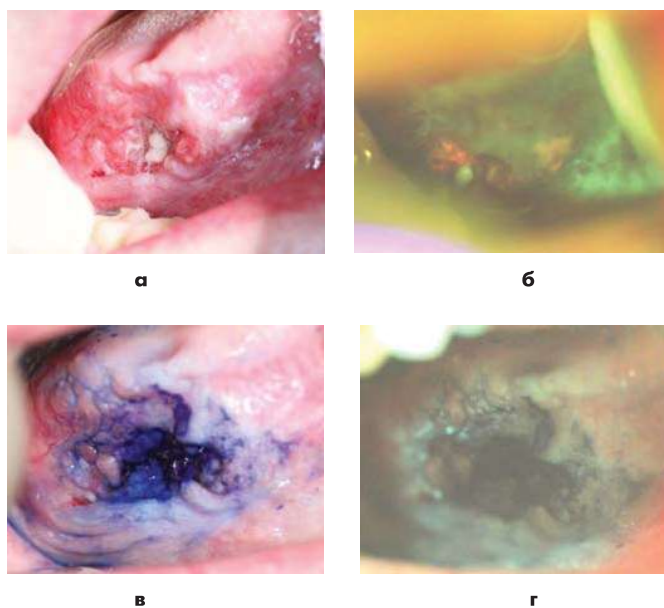


Рис. 2. Клиническая картина, пациентка Б., 81 года АФС (а, б), АФС с окрашиванием (в, г). а-язва на боковой поверхности языка справа. б-стоматоскопия показала флюоресценцию красного, темно-бордового свечения и темную зону. в- визуализация границ язвы после окрашивания 1% раствором толуидинового синего. г- у патологического очага после окрашивания и АФС отсутствует флюоресценция. В морфометрическом исследовании установлены неопластические изменения клеток, на основании ГИ поставлен окончательный диагноз «плоскоклеточный рак».

как участок без флюоресценции (рис. 1, а, б, в, г).

Все эрозивно-язвенные поражения, которые интенсивно поглощали краситель и имели черный ореол свечения, в последующем были подтверждены как ЗНО по данным морфометрических исследований (рис. 2 а, б, в, г).

Следовательно, все пациенты, у которых применяли диагностику состояния СОР методом АФС с окрашиванием, имели истинно положительные результаты наличия ЗНО, подтвержденные гистологическими результатами. Кроме того, происходила идентификация места забора материала для биопсии, что являлось важным преимуществом данного способа.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, АФС с окрашиванием обладает высокой чувствительностью 100%, в 2 раза эффективнее АФС в выявлении дисплазии эрозивно-язвенных элементов СОР (Табл. 1). Специфичность диагно-

Таблица

Данные информативности стоматоскопии у 32 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР* ($p=0,023$).

Диагностическая методика	Критерии оценки, %	
	чувствительность	специфичность
АФС	50*	25*
АФС с окрашиванием	100*	100*

стического теста аутофлюоресценции составила 25%, с окрашиванием – 100%.

Сложность интерпретации результатов диагностики с помощью АФС связана с тем, что наличие порфиринов характерно также и для процессов воспалительного характера. Ряд экспериментальных и клинических исследований подтвердил тот факт, что флюорофоры присутствовали в участках ишемии и гипоксии тканей, при этом не было обнаружено морфологически измененных клеток, характерных для злокачественных или доброкачественных новообразований [16]. Данным методом можно определить распространенность патологического очага и невозможно проанализировать глубину поражения.

АФС можно рекомендовать в качестве диагностического теста для идентификации наличия патологии СОР. Стоматоскопия с маркированием элементов 1% раствором толуидинового синего эффективнее визуализирует зону измененной флюоресценции и определяет участок для проведения биопсии. Применять описанные методики следует врачам-стоматологам общей практики при подозрении на малигнизацию СОР в качестве первого мнения. На втором уровне экспертизы результаты аутофлюоресценции необходимо подтверждать данными морфометрического исследования патологического очага.

Выводы

1. Предложенный нами метод топографирования эрозивно-язвенных поражений СОР с последующей стоматоскопией позволяет четко визуализировать зоны измененной флюоресценции, границы патологического очага и интактной ткани для выполнения биопсии, что обеспечивает получение надежного результата гистологического исследования.
2. Диагностическая методика АФС с окрашиванием в 2 раза эффективнее, чем АФС, определяет неопластические изменения в тканях СОР.

Литература

1. Гилева О.С. и др. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта //Проблемы стоматологии. – 2013. – №. 2. – С.1-9 [Gileva O.S. et al. Precancerous diseases in the structure of diseases of the oral mucosa // Problemy stomatologii (Dentistry problems). – 2013. – №. 2. – P. 1-9. In Russian].

2. Искакова М.К., Заркумова А.Е., Нурмухамбетова Г.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №. 3. -С. 163-167. [Iskakova M.K., Zarkimova A.E., Nurmukhambetova G.K. The proportion of diseases of the oral mucosa among common dental diseases // Bulletin of Kaz.NMU. – 2017. – №. 3. - P. 163-167. In Russian].

3. Silverman S., Eversole L.R., Truelove E.L. *Essentials of Oral Medicine*, 2010, 467 p.
4. Зазулевская Л.Я., Русанов В.П., Валов К.М. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов—залог профилактики рака слизистой оболочки полости рта // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2012. — №. 1.— С.201-204 [Zazulevskaya L.Ya., Rusanov V.P., Valov K.M. The oncological alertness of dentists is the key to preventing oral mucosa // VESTNIK KAZNMU.— 2012. — №. 1. — P.201-204. In Russian].
5. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. — 2016. — №. 3.— С. 49-55. [Zykova E.A. Oncological alertness in diseases of the oral mucosa // HEALTH OF UGRA: Experience and Innovation. — 2016. — №. 3.— P. 49-55. In Russian].
6. Амхадова М.А., Сойхер М.И., Чуюнова Е.Ю. Онконастороженность в практике врача-стоматолога // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 2. — №. 9. — С. 6-9 [Akhtadova M.A., Soykher M.I., Chuyanova E.Yu. Alertness in the practice of a dentist // Medical Alphabet.— 2016. — Т. 2. — №. 9. — С. 6-9. In Russian].
7. Каченко Т.Б., Гайкова О.Н. Особенности слизистой оболочки полости рта в различные возрастные периоды жизни человека (морфологическое исследование) // Институт стоматологии. — 2008. — Т. 3. — №. 40. — С. 70-73. [Tkachenko T.B., Gaykova O.N. Features of the oral mucosa in various age periods of human life (morphological study) // Institute of Dentistry. — 2008. — Т. 3. — No. 40. — P. 70-73. In Russian].
8. Пурсанова А.Е. и др. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — №. 4. — С. 151-151 [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics // Modern problems of science and education. — 2018. — №. 4. — P. 151-151. In Russian].
9. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орфарингеальной области на фоне лучевой терапии // Лучевая диагностика и терапия. — 2017. — №. 2. — С. 66-66. [Avanesov A.M., Gvozdikova E.N. Determination of the dental risk groups for the development of radiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region during radiation therapy // Radiation diagnostics and therapy. — 2017. — No. 2. — P. 66-66. In Russian].
10. Гажва С.И. и др. Прямая визуализация аутофлуоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — №. 6. — С. 1237-1237. [Gazhva S.I., Goryacheva T.P., Grigoryev A.G., Grigoryeva A.Yu. direct visualization of tissue autofluorescence as a method of early diagnosis of pathological conditions of the mucous membrane // Modern problems of science and education.— 2014. — №. 6. — P. 1237-1237. In Russian].
11. Шкаредная О.В. и др. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта // Современные технологии в медицине. — 2017. — Т. 9. — №. 3. — С. 119-125 [Shkarednaya O.V., Goryacheva T.P., Chunikhin A.A., Bazikyan E.A., Gazhva S.I. Optimization of equal diagnosis of pathological conditions of the oral mucosa // Modern technologies in medicine. — 2017. — Т. 9. — №. 3. — P. 119-125. In Russian].
12. Булгакова Н.Н., Волков Е.А., Позднякова Т.И. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. — 2015. — Т. 19. — №. 1. — С. 27-30 [Bulgakova N.N., Volkov E.A., Pozdnyakova T.I. Autofluorescence stomatoscopy as an oncoscreening method for diseases of the oral mucosa // Russian Dental Journal — 2015. — Т. 19. — №. 1. — P. 27-30. In Russian].
13. Крихели Н.И. и др. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта // Российская стоматология. — 2016. — Т. 9. — №. 4. — С. 13-17 [Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.I. et al. Results of autofluorescence stenosis of flat lichen as a screening method for detecting precancerous and cancerous changes in the oral mucosa // Russian dentistry.— 2016. — Т. 9. — №. 4. — P. 13-17. In Russian].
14. Nagi R., Reddy-Kanitharaj Y., Rakesh N., Janardhan-Reddy S., Sahu S. The effectiveness of light-based detection systems for the early detection of oral cancer and potentially malignant oral diseases: a systematic review // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. — 2016. — V. 21. — №. 4. P. 447-455.
15. Nallan C.S. et al. A Meta-analysis on efficacy of auto fluorescence in detecting the early dysplastic changes of oral cavity. Chaitanya K., Sunanda Chavva, Elizabeth Surekha, Vedula Priyanka, Mule Akhila, Hari Kiran Ponnuru, and Charan Kumar Reddy // South Asian J Cancer. — 2019. — V. 8. — №. 4. P. 233-236. doi:10.4103/sajc_sajc_336_18.
16. Литвинова К.С., Рогаткин Д.А. Каталог спектральных характеристик основных флуорофоров тканей человека и животных // Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2010». М.: Изд-во МГУ. — 2010. — С. 141-143. [Litvinova K.S., Rogatkin D.A. Catalog of spectral characteristics of the main fluorophores of human and animal tissues // Proceedings of the III Eurasian Congress in Medical Physics and Engineering «Medical Physics - 2010». M.: Publishing House of Moscow State University. — 2010. — P. 141-143. In Russian].