

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ

Е.А. Горбатова\*, М.В. Козлова, О.В. Богдашина

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

## EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF LEUKOPLAKIA OF THE MOUTH MUCOUS FOR DYSPLASIA PREVENTION

E.A. Gorbatova\*, M.V. Kozlova, O.V. Bogdashina

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

\* E-mail: gorbatova\_k@mail.ru

### Аннотация

Лейкоплакия слизистой оболочки рта (ЛСОР) характеризуется хроническим течением, появлением очагов чрезмерного ороговения и угрозой дальнейшего развития плоскоклеточного рака. Скорость злокачественной трансформации ЛСОР в плоскоклеточный рак колеблется от 0.5 до 36.4%. По данным европейских эпидемиологических исследований, верхняя граница годовой скорости дисплазии составляет 1%. Профилактика и лечение ЛСОР имеют социальную значимость, так как пятилетняя выживаемость при раке слизистой оболочки рта составляет от 41 до 59% и сопровождается инвалидизацией пациентов. Таким образом, мотивация к проведению лечебных мероприятий в первую очередь основана на предопухоловой этиологии ЛСОР и направлена на предотвращение развития неопластического процесса. В обзоре проанализированы результаты 14 исследований у 334 пациентов с ЛСОР в возрасте от 40 до 70 лет, которым применялась консервативная терапия. Схемы лечения ЛСОР содержали системное и местное применение витамина А, бета-каротина, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, аппликаций блеомицина. Всем участникам, включенным в исследования, проводили биопсию участков ЛСОР. Ни одна из проанализированных схем терапии не показала своей эффективности в профилактике возникновения плоскоклеточного рака у пациентов с ЛСОР. Необходимы более крупные и качественные исследования с большей продолжительностью времени наблюдений по оценке эффективности консервативного медикаментозного лечения ЛСОР.

**Ключевые слова:** лейкоплакия слизистой оболочки рта, консервативное лечение лейкоплакии, дисплазия лейкоплакии, витамин А.

### Abstract

Leukoplakia of the oral mucous or oral leukoplakia (OLK) is characterized by the chronic course, development of foci with excessive keratinization and by the risk of development of squamous cell carcinoma. The rate of malignant transformation in OLK into squamous cell carcinoma ranges from 0.5 to 36.4%. According to European epidemiological studies, the upper limit of annual dysplasia rate is 1%. OLK prevention and treatment are of social importance, since the five-year survival rate in oral mucous cancer ranges from 41 to 59% and leads to patient's disability. Thus, the motivation to treat oral leukoplakia lesions is primarily based on OKL precancerous etiology and is aimed at preventing neoplastic process. The present article reviews findings of 14 trials and outcomes in 334 patients with OLK, aged 40–70, who were treated conservatively. The curative modality in patients with OLK included systemic and topical application of vitamin A, beta-carotene, non-steroid anti-inflammatory drugs and Bleomycin applications. All participants were taken biopsy at

OLK foci. None of the analyzed curative schemes has shown its effectiveness in preventing squamous cell carcinoma in OLK patients. Future studies pertaining to the topic of the effectiveness of conservative medicamentous care in patients with OLK should be more extensive, of higher quality, with longer follow-up period and a greater sample size of patients.

**Key words:** leukoplakia of oral mucous, conservative treatment of leukoplakia, leukoplakia dysplasia, vitamin A.

*Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Богдашина О.В. Эффективность консервативного лечения лейкоплакии слизистой оболочки рта в профилактике развития дисплазии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 2: 87–90*

Лейкоплакия слизистой оболочки рта (ЛСОР) характеризуется хроническим течением [1], появлением очагов чрезмерного ороговения [2]. Частота встречаемости ЛСОР варьирует от 0.5 до 3.46% среди других патологий слизистой оболочки рта (СОР) [3].

Наиболее часто в патологический процесс при ЛСОР вовлекаются щеки (25%), альвеолярная десна (20%), язык (10%) [4].

В большинстве случаев ЛСОР протекает безболезненно и незаметно в течение многих лет. Пациенты с ЛСОР больше подвержены риску возникновения рака, чем без данного заболевания. Скорость злокачественной трансформации ЛСОР в плоскоклеточный рак колеблется от 0.5 до 36.4% [5–7]. С. Scheifele, изучавший предел злокачественной трансформации ЛСОР на основе европейских эпидемиологических данных, пришел к выводу, что верхняя граница годовой скорости дисплазии составляет 1% [8].

Из причин, приводящих к развитию ЛСОР, 10% отводят на неустановленные, 90% – на внешние и внутренние факторы [9–12].

ЛСОР чаще выявляют в тех странах, где курение и другие виды использования табака более распространены. Так, жевание бетеля и его экстракта является канцерогеном для В- и Т-лимфоцитов. Хроническая стимуляция лимфоидной ткани способствует появлению очагов ороговения на поверхности СОР, развитию субмукозного фиброза и плоскоклеточной карциномы [10].

Хроническое воздействие даже малых концентраций токсических веществ может приводить к ЛСОР. Так, М.Ф. Кабирова установила развитие кератозов СОР у 37% рабочих вредных производств (нефтехимической промышленности и при изготовлении стекловолокна) в России [11].

К внутренним факторам относят длительную постоянную травму СОР острыми краями дистопированных и разрушенных зубов, удерживающими элементами и базисом ортопедических конструк-

ций, что приводит к появлению патологических очагов и возникновению гиперкератотических бляшек [12].

Немаловажную роль отводят влиянию гальванического тока, который возникает при наличии разнородных металлов в сплавах конструкционных материалов и способствует нарушению обменных процессов в СОР [12].

Профилактика и лечение ЛСОР имеют социальную значимость, так как пятилетняя выживаемость при раке СОР варьирует от 41 до 59% и сопровождается инвалидизацией пациентов [13, 14]. Таким образом, мотивация к проведению лечебных мероприятий в первую очередь основана на предопухоловой этиологии ЛСОР и направлена на предотвращение развития неопластического процесса.

Считается, что консервативные методы терапии ЛПП с применением ретиноидов (витамина А, бета-каротина и т.п.) могут быть эффективны для улучшения регенеративных способностей поврежденной СОР. Данные лекарственные средства оказывают влияние на процессы пролиферации эпителиоцитов, обновляют клеточные популяции и ограничивают процессы терминальной дифференцировки [15, 16].

Ранее исследователи [16] наблюдали рецидив ЛСОР у пациентов с первоначальной положительной динамикой лечения с применением масляного раствора витамина А.

По другим данным установлено, что ремиссия сохраняется только при применении лекарственных препаратов, после прекращения их использования очаги гиперкератоза возобновляются [17, 18].

Таким образом, остается невыясненным вопрос об эффективности медикаментозной терапии в лечении ЛСОР и предотвращении развития плоскоклеточного рака.

*Цель систематического обзора* – оценка эффективности различных видов консервативного лечения ЛСОР в профилактике рака.

Анализировали работы за период с 1992 по 2020 г., посвященные медикаментозному лечению ЛСОР. Выбраны 14 исследований, в которых применяли консервативные способы лечения у 334 пациентов. Возраст участников — от 40 до 70 лет. Доля курящих и пьющих участников варьировалась от 8% [17] до 86% [19] и от 9% [15] до 71% [19] соответственно. В схему лечения ЛСОР включали системное и местное применение витамина А, бета-каротина курсом два года, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) и в виде полоскания рта — один месяц, аппликаций блеомицина — до семи лет.

Обоснование назначения препаратов связано с механизмом действия применяемого вещества: ретиноиды, витамин А и каротиноиды влияют на обновление эпителия СОР; НПВС блокируют активность циклооксигеназы, тем самым изменяя синтез простагландинов, участвующих в канцерогенезе; блеомицин обладает противоопухолевым свойством, воздействуя непосредственно на возникающие неопластические клетки.

В зависимости от назначенного препарата сформировали группы пациентов:

- первая — витамин А или ретиноиды — 85 человек;
- вторая — бета-каротин или каротиноиды — 132 человека;
- третья — НПВС — 54 человека;
- четвертая — блеомицин — 63 человека.

Во всех исследованиях применяли метод выживания, основанный на динамическом клиническом и гистологическом наблюдениях, для выявления начала канцерогенеза и раннего лечения рака с целью обеспечения благоприятного прогноза.

## Результаты

В первой группе при системном приеме витамина А 100 000 МЕ [15] и бета-каротина 180 мг/нед из трех исследований в двух отмечен благоприятный исход с точки зрения клинического разрешения [16], в одном — неблагоприятный [17].

Исследования по оценке местного применения ацитретина, 13-цис-ретиноевой кислоты, витамина А 200 000 МЕ в неделю не выявили побочных эффектов.

Системное введение 13-цис-ретиноевой кислоты (1–2 мг/кг/сут) вызывало побочные эффекты различной степени тяжести у 79% участников. Развитие плоскоклеточной карциномы при регулярном ис-

пользовании витамина А составило 10%. Достоверность в прогнозе дальнейшей малигнизации ЛСОР имеет очень низкий уровень, однако использование ретиноидов в течение шести месяцев способствует улучшению гистологической картины.

Пациенты второй группы принимали системный бета-каротин [16–18] или каротиноиды для лечения ЛСОР. В двух [16, 18] из трех исследований выявлено преимущество системного бета-каротина: не вызывал каких-либо нежелательных явлений при дозировке 10 мг/сут, побочные эффекты различной степени тяжести зарегистрированы у 9% участников при увеличении дозы до 50 мг/сут [18]. Озлокачествление при применении системного бета-каротина происходило только в 7.9% случаев, при этом уровень достоверности данного факта очень низкий. Данные гистологического исследования не обладают должным уровнем доказательности.

В третьей группе с применением системных или местных НПВС для лечения ЛСОР [19] не выявлено терапевтического эффекта ни в одном из исследований. У 32 участников, которым назначали цефекоксиб, установлены отрицательные эффекты: головокружение, диарея и боль в животе. Полоскание рта раствором кеторолака вызывало побочное действие различной степени тяжести у 29% участников [20]. Отсутствие терапевтического эффекта в данной группе не позволяет сделать вывод о прогнозе заболевания.

В четвертой группе исследований применяли местный блеомицин [21, 22]. У всех пациентов к концу назначенного курса развилась гиперемия СОР с нарушением целостности эпителия в виде небольших эрозий. Неприятные ощущения во время аппликаций отмечали 60% пациентов. Наблюдение в данной группе проводили в течение семи лет, риск возникновения плоскоклеточного рака полости рта составил 25%, однако результаты достоверности имели очень низкую значимость.

J. Sun ввел гистологические критерии оценки ЛСОР: легкая дисплазия, рак *in situ*, значительная степень поражения тканей и наличие симптомов. По результатам анализа морфологических исследований установлено появление дисплазии в 18.75–73.2% случаев [11, 12, 14, 15]. F. Chiesa (1992) не выявил случаев перехода ЛСОР в рак [17].

Таким образом, ни одна из применяемых схем лечения не показала эффективности в предотвращении развития рака. Отдельные исследования по анализу эффективности назначения витамина А

и бета-каротина для лечения ЛСОР позволили предположить, что эти препараты могут быть эффективны для улучшения регенерации СОР в результате травматических повреждений. В большом количестве случаев высокие дозы препаратов вызвали побочные эффекты различной степени тяжести.

### Выводы

1. Ни одна из проанализированных схем терапии не показала своей эффективности в профилактике возникновения плоскоклеточного рака у пациентов с ЛСОР.

2. Необходимы более крупные и качественные исследования с большей продолжительностью времени наблюдений по оценке эффективности консервативного медикаментозного лечения ЛСОР.

### Литература

1. Bagan J. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update // *Oral Dis.* — 2010. — V. 16. — № 4. — P. 328–332.
2. Amagasa T. et al. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective // *Int J Clin Oncol.* — 2011. — V. 16. — № 1. — P. 5–14.
3. Huber M.A. et al. Oral and oropharyngeal cancer // *Med Clin.* — 2014. — V. 98. — № 6. — P. 1299–1321.
4. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review // *Oral Oncol.* — 2003. — V. 39. — № 8. — P. 770–780.
5. Starzyńska A. et al. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population // *Adv Dermatol Allergol.* — 2014. — V. 31. — № 6. — P. 341–350.
6. Arduino P.G. et al. Urban legend series: oral leukoplakia // *Oral Dis.* — 2013. — V. 19. — № 7. — P. 642–659.
7. Singh A.P. et al. Idiopathic proliferative verrucous leukoplakia: report of a clinical rarity // *BMJ Case Rep.* — 2012. — V. 2012. — P. bcr2012006194.
8. Scheifele C. et al. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population // *Oral Oncol.* — 2003. — V. 39. — № 6. — P. 619–625.
9. Foy J.P. et al. Oral premalignancy: the roles of early detection and chemoprevention // *Otolaryngol Clin North Am.* — 2013. — V. 46. — № 4. — P. 579–597.
10. Sharma R. et al. Factors affecting the performance of community health workers in India: a multi-stakeholder perspective // *Global Health Action.* — 2014. — V. 7. — № 1. — P. 25352.
11. Кабилова М.Ф. и др. Взаимосвязь кератозов слизистой оболочки полости рта и хемилюминесценции ротовой жидкости у рабочих вредных производств // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* — 2009. — № 4. — С. 480–483. [Kabirova M.F. et al. Relationship between keratoses of the oral mucosa and oral fluid chemiluminescence in workers in hazardous industries // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine.* — 2009. — № 4. — P. 480–483. In Russian]
12. Сёмкин В.А. и др. Лейкоплакия: клинический и патоморфологический диагноз // *Стоматология.* — 2017. — Т. 96. — № 1. — С. 72–76. [Semkin V.A. et al. Leukoplakia: clinical and pathomorphological diagnosis // *Dentistry.* — 2017. — V. 96. — № 1. — P. 72–76. In Russian].
13. Scully C. Oral squamous cell carcinoma overview // *Oral Oncol.* — 2009. — V. 45. — P. 301–308.
14. Sun J.C. et al. Adaptive immune features of natural killer cells // *Nature.* — 2009. — V. 457. — № 7229. — P. 557–561.
15. Stich H.F. et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A // *Cancer Lett.* — 1988. — V. 40. — № 1. — P. 93–101.
16. Garewal H.S. et al.  $\beta$ -carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1999. — V. 125. — № 12. — P. 1305–1310.
17. Chiesa F. et al. Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the synthetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results // *Eur J Cancer B Oral Oncol.* — 1992. — V. 28. — № 2. — P. 97–102.
18. Nagao T. et al. Treatment of oral leukoplakia with a low dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial // *Int J Cancer.* — 2015. — V. 136. — № 7. — P. 1708–1717.
19. Papadimitrakopoulou V.A. et al. Pilot randomized phase II study of celecoxib in oral premalignant lesions // *Clin Cancer Res.* — 2008. — V. 14. — № 7. — P. 2095–2101.
20. Mulshine J.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia // *Clin Cancer Res.* — 2004. — V. 10. — № 5. — P. 1565–1573.
21. Epstein J.B. et al. Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia // *Cancer.* — 1998. — V. 83. — № 4. — P. 629–634.
22. Wong F. et al. Treatment of oral leukoplakia with topical bleomycin. A pilot study // *Cancer.* — 1989. — V. 64. — № 2. — P. 361–365.