

Epitheliale Vorläuferläsionen – Die orale Leukoplakie

Die orale Leukoplakie stellt die häufigste epitheliale Vorläuferläsion für Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle dar. Neben der Epidemiologie, der Ätiopathogenese, Diagnostik, Therapie und klinischen Erscheinung werden in diesem Artikel schwerpunktmäßig aktuelle Aspekte der Klassifikation und der malignen Transformation erörtert.



Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Kreppel^{1,3}, Barbara Kreppel^{1,3}, Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer^{1,3},
Priv.-Doz. Dr. med. Uta Drebbler^{2,3}, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Joachim E. Zöller^{1,3}/Köln

■ In der WHO-Klassifikation von 2005 wurde der einheitliche Begriff der epithelialen Vorläuferläsion für Läsionen der Mundschleimhaut, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle behaftet sind, eingeführt. Dieser Begriff ersetzt die früheren Bezeichnungen wie Präkanzerosen, prämaligne Zustände und epitheliale Dysplasien.⁸ Die häufigste klinische Erscheinung der oralen epithelialen Vorläuferläsion ist die Leukoplakie.² Die Definition dieses Begriffes geht auf den Dermatologen Ernst Schwimmer aus dem Jahre 1877 zurück, der die Leukoplakie als einen „weißen, nicht abwischbaren Fleck der Mundschleimhaut“ bezeichnete, „der weder klinisch noch histologisch einer anderen Erkrankung zugeordnet werden kann“.

Epidemiologie und Ätiologie

Die weltweite Prävalenz für orale Leukoplakien liegt zwischen 1 und 5 %, wobei sich enorme geografische und geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen. Dabei fand sich eine erhöhte Prävalenz in Entwicklungsländern in Abhängigkeit von recht unterschiedlichen Expositionsmustern gegenüber Kanzerogenen.^{35,62} In Deutschland beträgt die Prävalenz für Männer 2,3 % und für Frauen 0,9 %.⁴³ Zur Inzidenz von oralen Vorläuferläsionen gibt es nur wenige Studien. Die Inzidenz variiert zwischen 0,6 bis 30,2/1.000 Menschen pro Jahr.¹⁴ In den Ländern der ersten Welt sind Leukoplakien eher Krankheiten des höheren Lebensalters mit einem Gipfel zwischen der fünften und sechsten Dekade,^{38,60} während das durchschnittliche Erstmanifestationsalter in Entwicklungsländern fünf bis zehn Jahre früher liegt.³³ Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Je nach Studie beträgt das Geschlechterverhältnis 1,37:1 bis 6:1.^{4,38} Leukoplakien können prinzipiell an allen Stellen der Mundhöhle auftreten. Prädisloktionsstellen sind Wangenschleimhaut, die Zunge, der Mundboden und die Lippen.^{33,38,43,55}

Der größte Anteil der Leukoplakien ist mit Tabakkonsum assoziiert.⁶³ Das Risiko ist um das Sechsfache erhöht.^{26,62,67} Die Anzahl der kanzerogenen und mutagenen Substanzen ist enorm, am wichtigsten sind Nitrosamine und aromatische Kohlenwasserstoffe wie das 3,4-Benzopyren.¹⁵ Alkohol gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung von Leukoplakien, unabhängig von der Alkoholkonzentration der Getränke.³² Kombiniertes Alkohol- und Nikotinkonsum führt zu einer 6- bis 15-fachen Risikosteigerung. Die Effekte sind nicht additiv sondern multiplikativ, da Alkohol die Permeabilität der Mundschleimhaut für Kanzerogene des Tabaks erhöht.⁴⁹ Als weitere Risikofaktoren gelten schlechte Mundhygiene, Eisenmangelanämie, mechanische Irritationen durch schlecht sitzenden Zahnersatz und eine Pilzinfektion mit *Candida albicans*.⁴⁴ Seit einigen Jahren wird auch eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) als unabhängiger Risikofaktor diskutiert.^{6,24,42}

Klinisches Erscheinungsbild und Differenzialdiagnose

Leukoplakien zeigen ein äußerst variables klinisches Erscheinungsbild. Es wird die homogene und inhomogene Leukoplakie unterschieden. Beide Formen unterscheiden sich durch Begrenzung, Oberfläche, Profil, Dicke und Farbton.⁶⁸ Eine homogene Leukoplakie hat eine flache, dünne, scharf begrenzte und gleichmäßig weiße Gestalt. Das Risiko einer malignen Entartung ist gering. Die inhomogene Leukoplakie weist eine verruköse oder erosive Oberfläche auf, die Farbe variiert zwischen weiß und weiß-rot (Erythroleukoplakie), wobei das Risiko einer malignen Transformation um ein Vielfaches erhöht ist.^{62,64,68} Eine Sonderform stellt die proliferative verruköse Leukoplakie dar, die durch multifokales Auftreten, Therapierefraktarität und mit einem hohen Risiko der malignen Transformation assoziiert ist.⁶⁵

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Die Leukoplakie wird zunächst klinisch durch Inspektion und Palpation diagnostiziert. Die klinische Beschreibung der Leukoplakie zur Risikoabschätzung ist jedoch nur bedingt hilfreich, da sich hinter dem klinischen Bild einer

¹ Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität Köln

² Institut für Pathologie der Universität Köln

³ Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln

STRAUMANN® EMDOGAIN

SIE LEGEN WERT AUF EINE ECHTE PARODONTALE REGENERATION?



vorher



nachher

Mehr als 100 klinische Publikationen in medizinischen Peer-Review-Zeitschriften unterstreichen, wie sicher und wirksam Straumann® Emdogain dabei ist, die Neubildung von parodontalem Weich- und Hartgewebe zu stimulieren. Im Rahmen der zugrundeliegenden Studien wurden über 3000 Defekte bei mehr als 2500 Patienten untersucht.

- 
- **Hervorragende klinische Ergebnisse** ^{1,2,3}
 - **Langfristiger klinischer Nutzen** ^{4,5}
 - **Verbesserte Patientenzufriedenheit** ^{6,7}

¹ Tonetti et al. J Clin Periodontol 2002;29:317-325

² Froum et al. J Periodontol 2001;72:25-34

³ McGuire et al. J Periodontol 2003;74:1110 & 1126

⁴ Heden et al. J Periodontol 2006;77:295-301

⁵ Sculean et al. Int JPRD 2007;27:221-229

⁶ Jepsen et al. J Periodontol 2004;75:1150-1160

⁷ Sanz et al. J Periodontol 2004;726-733



Abb. 1: Klinisches Bild der Mundschleimhautveränderungen. – **Abb. 2:** VELscope Bild der Mundschleimhautveränderung. – **Abb. 3:** Klinische Situation nach Entfernung der Leukoplakie und plastischer Deckung mit Spalthaut. – **Abb. 4:** Klinische Situation sechs Monate post operationem.

Leukoplakie eine Vielzahl unterschiedlicher, meist nicht neoplastischer Schleimhautveränderungen verstecken. Allerdings können sich auch hinter einer harmlos erscheinenden homogenen Leukoplakie eine dysplastische Veränderung oder ein invasiv wachsendes Karzinom verbergen.³⁵ Neben der klinischen Beurteilung der Mundschleimhaut haben sich in den letzten Jahren verschiedene Verfahren etabliert, die den Behandler bei der Risikobeurteilung der Mundschleimhautveränderungen unterstützen. Eine dieser Methoden ist das VELscope (Vision Enhanced Lesion Scope), bei der man die fluoreszierenden Eigenschaften intra- und extrazellulärer Substanzen wie NADPH, FAD, Kollagen, Keratin und Porphyrine nutzt. Durch Absorption und Streuung durch Zellorganellen und eine geänderte Gewebearchitektur entstehen sichtbare Fluoreszenzveränderungen, die eine schnelle und nicht invasive Untersuchung der Mundschleimhaut in Hinblick auf eine gestörte Gewebearchitektur ermöglichen. Veränderungen mit einer Fluoreszenzauslöschung sind dabei prinzipiell verdächtig auf das Vorliegen einer oralen Vorläuferläsion.⁵² Die Abbildungen 1 und 2 zeigen das klinische Bild und das VELscope

Bild einer SIN III Leukoplakie. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen den Zustand nach Entfernung der Läsion und sechs Monate post operationem. Ein anderes etabliertes Verfahren zur Frühdiagnose von oralen Vorläuferläsionen und Mundhöhlenkarzinomen stellt die Bürstenbiopsie dar.⁴⁵ An dem gewonnenen Material wird eine DNA-Bildzytometrie zur Bestimmung der DNA-Aneuploidie als Marker für die neoplastische Transformation durchgeführt. Abbildung 5 liefert eine Übersicht über die wichtigsten Differenzialdiagnosen der oralen Leukoplakie. Eine definitive Diagnose ist jedoch nur durch eine histologische Untersuchung möglich.^{61,69} Mikroskopisch lassen sich so das Vorhandensein beziehungsweise der Grad der epithelialen Dysplasie und invasives Wachstum beurteilen.^{22,62} Fünf Prozent der klinisch diagnostizierten Leukoplakien sind invasiv wachsende Plattenepithelkarzinome, in 25% findet eine histologisch nicht invasiv wachsende orale Vorläuferläsion statt.³⁷ Der Grad der histologisch ermittelten Dysplasie stellt die Grundlage für die verschiedenen Klassifikationssysteme oraler Vorläuferläsionen dar.

Differenzialdiagnose der oralen Leukoplakie
Lupus erythematodes
Lichen planus
Orale lichenoiden Veränderungen
Friktionskeratose
Leuködem
Orale Candidiasis
Tabak-assoziierte Leukokeratose
Nävus spongiosus albus
Plattenepithelkarzinom
Verruköses Karzinom
Physikalisch-chemische Schleimhautschädigung (z.B. Hitzeeinwirkung und Verätzung)
Glossitis syphilitica
Weißer Haartzunge

Abb. 5: Differenzialdiagnose der oralen Leukoplakie.

Histomorphologische Klassifikationssysteme oraler Vorläuferläsionen

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden drei verschiedene histomorphologische Klassifikationssysteme für orale epitheliale Vorläuferläsionen als gleichberechtigt nebeneinander vorgestellt (Abb. 6).⁶⁹ Die aktuelle Klassifikation der WHO von 2005 unterscheidet zwi-

Epitheldysplasie	Intraepitheliale Neoplasie (SIN)	Ljubljana-Klassifikation (SIL)
Epithelhyperplasie		Einfache Hyperplasie
Geringe Epitheldysplasie	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (SIN I)	Basale/parabasale Hyperplasie
Mäßige Epitheldysplasie	Mäßiggradige intraepitheliale Neoplasie (SIN II)	Atypische Hyperplasie
Schwere Epitheldysplasie	Hochgradige intraepitheliale Dysplasie (SIN III)	Atypische Hyperplasie
Carcinoma in situ		Carcinoma in situ
Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom

Abb. 6: Nomenklatur der präkanzerösen Läsionen nach WHO 2005.

SAVE CELLS

NEUE EMS SWISS INSTRUMENTS SURGERY – DIE NEUEN HEROES IN DER IMPLANTATCHIRURGIE RETTEN ZELLEN

Dem Erfinder der Original Methode Piezon ist ein Schlag gegen die Vernichtung von Zellen beim Einsetzen von Implantaten gelungen. Das Zauberwort heisst Doppelkühlung – Kühlung der Instrumente von innen und aussen bei gleichzeitigem optimalem Debrisevakuierten sowie effizientem Bohren im Maxillarbereich.

KÜHLUNG HEILT

Die einzigartige Spiralform und die interne Instrumentenirrigation verhindern den Temperaturanstieg der Instrumente während des chirurgischen Eingriffs – was eine sehr gute Knochenregenerierung bewirkt.

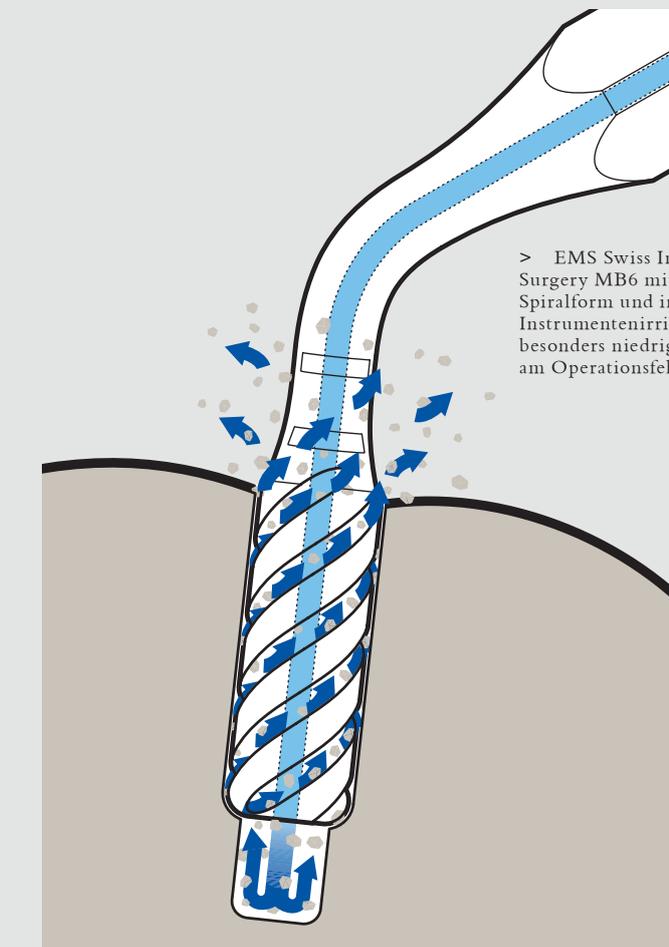
Die EMS Swiss Instruments Surgery MB4, MB5 und MB6 sind diamantbeschichtete zylindrische Instrumente zur sekundären Bohrung (MB4, MB5) sowie zur finalen Osteotomie (MB6). Mit der innovativen Doppelkühlung sind sie einmalig in der Implantatchirurgie.

KONTROLLE SCHONT

Atraumatische Vorbereitung der Implantierung bei minimaler Knochenbeschädigung wird zudem erreicht durch höchste Instrumentenkontrolle.

PRÄZISION SICHERT

Selektive Schneidetechnologie bedeutet quasi kein Risiko der Beschädigung von Weichgewebe (Membrane, Ner-



> EMS Swiss Instrument Surgery MB6 mit einzigartiger Spiralform und interner Instrumentenirrigation für besonders niedrige Temperatur am Operationsfeld

ven, Arterien etc.). Unterstützt durch optimale Sicht auf das OP-Feld und geringe Blutung dank Kavitation (hämostatischer Effekt!).

Die neuen EMS Swiss Instruments Surgery stehen exemplarisch für höchste Schweizer Präzision und Innovation im Sinne der Anwender und

Patienten gleichermaßen. Eben die Philosophie von EMS.

Mehr Information >
www.ems-swissquality.com



Epitheliale Architektur	Zytologische Kriterien
Irreguläre epitheliale Schichtung	Anisokaryose (abnormale Variation der Kerngröße)
Verlust der Basalzellpolarität	Nukleolenvergrößerung und -vermehrung
Basalzellhyperplasie	Nukleäre Hyperchromasie
Vermehrung der suprabasalen Mitosefiguren	Anisozytose (abnormale Variation der Zellgröße)
Tropfenförmige Reteleisten mit Keratinperlen	Dyskaryose (abnormale Variation der Kernform)
Atypische Mitosefiguren	Zelluläre Polymorphie
Vorzeitige Keratinisierung (Dyskeratose)	Vergrößertes Kern-Plasma-Verhältnis
Verlust der zellulären Kohärenz	Verdickung der Zentriolen

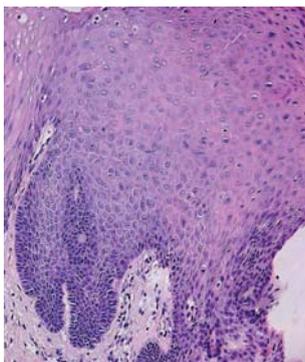
Abb. 7: Diagnosekriterien der Dysplasie.

schen hyperplastischen und dysplastischen Leukoplakien und unterscheidet dabei fünf Schweregrade.¹⁰ Histomorphologische Kriterien der Dysplasie umfassen sowohl den Verlust der Epithelschichtung als auch zytologische Atypien wie Kernpolymorphien, Nukleolenvergrößerung, hyperchromatische Kerne und atypische Mitosen.^{40,62} Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass es keine festen Kriterien gibt, um das Spektrum der Dysplasie exakt in leichte, mittlere und schwere Dysplasien einzuteilen (Abb. 7). Studien haben ausgeprägte Unterschiede in der Beurteilung des Vorhandenseins und des Ausprägungsgrades der Dysplasien durch verschiedene Untersucher zeigen können.^{22,61} Um diesem Phänomen entgegenzuwirken, schlugen Kujat et al. ein binäres Gradingssystem vor, das die fünf Kategorien der WHO nur noch in „low-risk lesions“ und „high-risk lesions“ einteilt und so eine bessere Reproduzierbarkeit erzielt wird.²³

Im Jahre 2005 wurde neben der WHO-Klassifikation das Konzept der squamösen intraepithelialen Neoplasie eingeführt und mit „SIN“ abgekürzt.^{8,69} Die squamöse intraepitheliale Neoplasie beschreibt den auf histologischen und zytologischen Kriterien basierenden Grad der epithelialen Architekturstörung und vermeidet dabei den Begriff der Dysplasie. Der Begriff der squamösen intraepithelialen Neoplasie beschreibt die intraepitheliale Neubildung bei erhaltener Basalmembran exakt, wohingegen Dysplasie ein mehrdeutiger Begriff ist: Er beschreibt einerseits zelluläre Atypien in epithelialen

Zellverbänden, sowohl in Vorläuferläsionen als auch in invasiven Karzinomen. Zudem wird der Begriff der Dysplasie bei ossären Systemerkrankungen wie der fibrösen Dysplasie und anlagebedingten Anomalien verwendet.⁸ Analog zur Dysplasie werden bei der squamösen intraepithelialen Neoplasie drei Stufen unterschieden: SIN I, SIN II und SIN III (Abb. 8). Wichtigstes Unterscheidungskriterium der SIN-Klassifikation zur WHO-Klassifikation ist die Zusammenfassung der schweren Dysplasie und des Carcinoma in situ zur hochgradigen SIN (SIN 3), da bei beiden Stufen ein identisches Entartungsrisiko von 90 % vorliegt.¹⁰

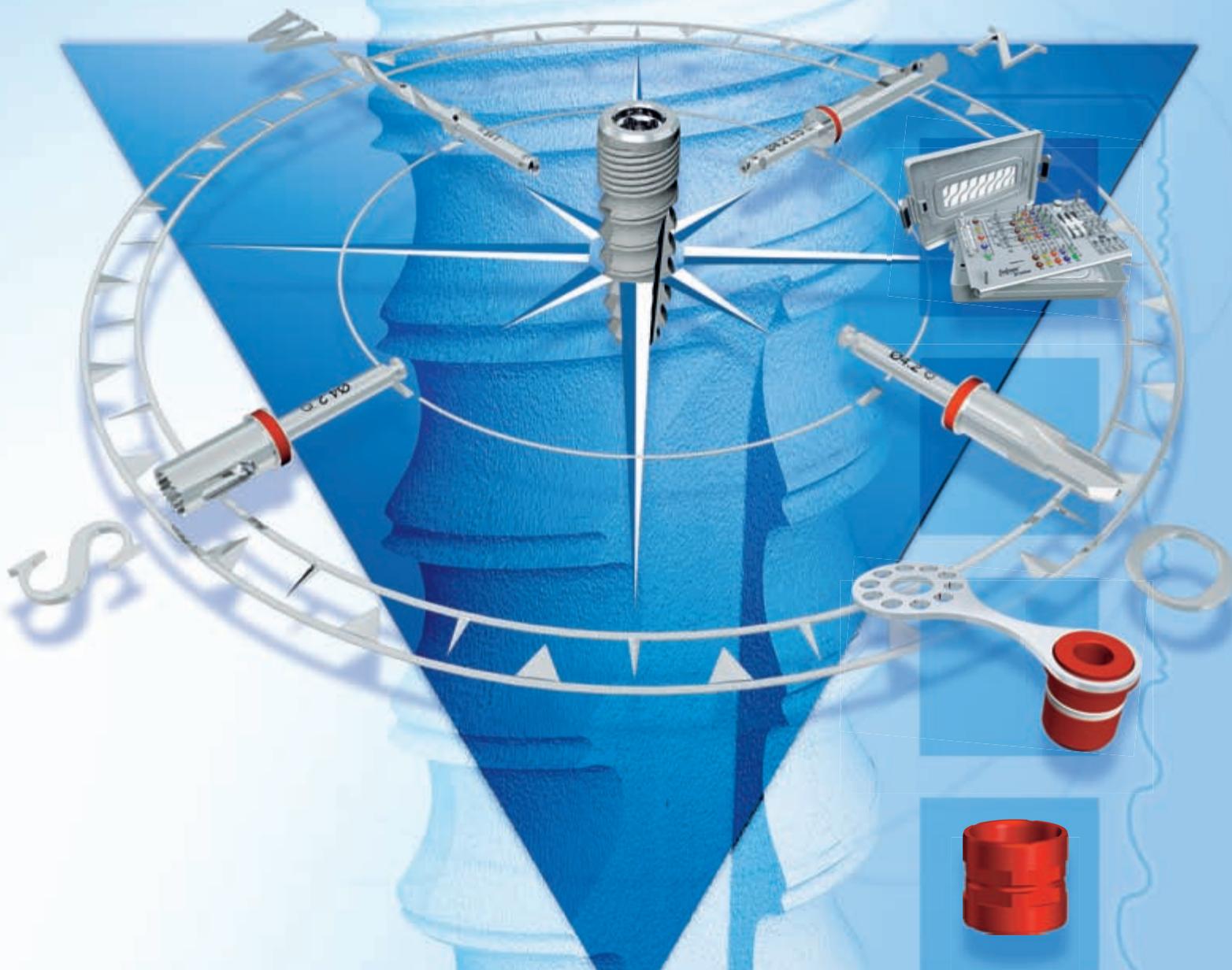
Damit verbunden sind entsprechende klinische Konsequenzen. Bei einer Epithelhyperplasie sind keine weiteren Kontrollen nötig. Regelmäßige Kontrollen in Abständen von drei bis sechs Monaten sind bei niedriggradigen und mäßiggradigen intraepithelialen Neoplasien (SIN I und SIN II) notwendig, während bei einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN III) eine vollständige Entfernung der Läsion aufgrund einer Entartungswahrscheinlichkeit von 90 % nötig ist (Abb. 9).¹⁰ Die dritte von der WHO momentan akzeptierte ist die Ljubljana-Klassifikation für squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL), die im deutschsprachigen Raum wenig gebräuchlich ist.⁸ Sie wurde vor mehr als 40 Jahren für die Beschreibung laryngealer Präkanzerosen entwickelt.¹⁸ Obwohl die prognostische Qualität dieser Klassifikation in Studien nachgewiesen wurde,^{11,16} konnte ein Nutzen für orale Vorläuferläsionen nicht nachgewiesen werden.³¹ Zweck aller Klassifikationssysteme ist die Einteilung der verschiedenen Dysplasiegrade in Abhängigkeit vom Risiko der malignen Transformation. Die größte Studie an 210 Patienten mit oralen Vorläuferläsionen konnte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Entartungsrate von Patienten mit dysplastischen Leukoplakien und Patienten mit Leukoplakien ohne Dysplasie feststellen, jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Dysplasie und Entartungsrate.¹ Der Grund für dies scheint jedoch zu sein, dass Leukoplakien mit hohem Dysplasiegrad nach einer Biopsie vollständig exzidiert wurden. Andere Studien kamen dabei zu ähnlichen Ergebnissen.^{75,9}



Schleimhautveränderung	Transformationsrisiko	Klinische Konsequenz
Epithelhyperplasie	0,9 %	keine
Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (SIN I)	11 %	Kontrolle
Mäßiggradige intraepitheliale Neoplasie (SIN II)	11 %	Kontrolle
Hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN III)	90 %	Entfernung der Läsion

Abb. 8: Dysplastische Leukoplakie. – Abb. 9: Karzinomrisiko der SIN nach WHO 2005.

tiologic® *p*osition geplant sicher implantieren



tiologic® pOsition – schablonengeführte Implantation



für weitere Informationen scannen
Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Handy ein.

**D DENTAURUM
IMPLANTS**

Statistische Risikofaktoren der malignen Transformation nach van der Waal, modifiziert von Kreppel
Weibliches Geschlecht
Über einen langen Zeitraum bestehende Leukoplakie
Idiopathische Leukoplakie bei Nichtrauchern
Leukoplakien im Bereich von Zunge und Mundboden
Größe > 200 mm ²
Inhomogene Erscheinungsform
Superinfektion mit <i>Candida albicans</i>
Epitheliale Dysplasie
Hohe Podoplaninexpression
Infektion mit HPV 16, 18 und 31
Hohe Expression von COX-2
Vermehrte DNA-Aneuploidie

Abb. 10: Statistische Risikofaktoren der malignen Transformation.

Neben dem Dysplasiegrad gibt es jedoch noch andere Faktoren, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko assoziiert sind.^{2,62} Um diesen Faktoren Rechnung zu tragen, wurden von van der Waal et al. eine Stadiengruppierung für orale Vorläuferläsionen entworfen, die neben dem Vorhandensein einer Dysplasie auch die flächige Ausdehnung der Läsion, die Lokalisation in der Mundhöhle und das klinische Erscheinungsbild (homogen/inhomogen) berücksichtigt.⁵⁷

Behandlung von oralen Vorläuferläsionen

Bis zum heutigen Tag gibt es kein einheitliches Behandlungskonzept, mit dem das Risiko einer malignen Transformation von oralen Leukoplakien signifikant reduziert werden kann.¹⁷ Amagasa et al. konnten zeigen, dass die Rate an malignen Transformationen nach kompletter chirurgischer Exzision geringer ist als ohne Therapie, was die Autoren darauf zurückführen, dass maligne Tumoren selten im Bereich von exzidierten Schleimhautveränderungen entstehen.^{1,17} Jedoch gibt es keine klinisch kontrollierten randomisierten Studien, die verschiedene Therapieoptionen miteinander vergleichen.²⁹ Neben der chirurgischen Entfernung der Schleimhautveränderungen wurden in der Vergangenheit immer wieder konservative Therapieansätze mehr oder weniger erfolgreich eingesetzt.^{29,48,73} Eine zentrale Rolle spielt hierbei die lokale und systemische Applikation von Vitamin A.^{48,53} Weitere in der Literatur untersuchte Substanzen sind α -Tocopherol und Bleomycin. Für keine der untersuchten Substanzen ließ sich jedoch ein therapeutischer Effekt in Bezug auf das Risiko einer malignen Transformation nachweisen.⁴⁸ Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von oralen Vorläuferläsionen werden in der S2-Leitlinie der Deutschen

Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde dargestellt (www.dgzmk.de).

Maligne Transformation oraler epithelialer Vorläuferläsionen

Die Häufigkeit der malignen Transformation von oralen Leukoplakien zu Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle liegt je nach Studie zwischen 0,1 und 18%.^{39,42,59} Genauso wie für die Prävalenz von Leukoplakien finden sich bezüglich der Entartungsrate geografische Unterschiede, wobei die Transformationsrate in Entwicklungsländern höher ist. In westlichen Staaten liegt die Entartungsrate bei circa 1%.¹⁷ Wie viele Karzinome tatsächlich aus oralen Vorläuferläsionen oder de novo aus der oralen Mukosa entstehen, ist unklar, die Angaben schwanken zwischen 16 und 62%.^{54,56} Aufgrund der schlechten Prognose von oralen Plattenepithelkarzinomen ist die Identifikation von zuverlässigen Markern und Indikatoren, die ein hohes Entartungsrisiko anzeigen, von besonderer Bedeutung.⁹ Bei der Beurteilung des Entartungsrisikos müssen jedoch drei Punkte berücksichtigt werden, welche die Rate an malignen Transformationen beeinflussen^{13,14}: Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Studie, die selektive Behandlung von Patienten in Abhängigkeit verschiedener klinischer Kriterien und die Studienart (Klinik-basierte Studien versus Feldstudien, die die Gesamtbevölkerung einbeziehen).⁶⁸ Abbildung 10 liefert eine Übersicht über Risikofaktoren der malignen Transformation.

Obwohl Tabakkonsum als der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Leukoplakien gilt, ist der Einfluss auf die Entartung von Leukoplakien umstritten.³⁵ Während eine prospektive Studie aus Taiwan einen Einfluss des Tabakkonsums auf die Entartung von Leukoplakien nachweisen konnte, wurde diese Assoziation nicht in allen Studien festgestellt.^{55,58} Das Geschlecht als Risikofaktor für eine maligne Transformation von oralen Vorläuferläsionen wird kontrovers diskutiert. Während in Indien Studien ein höheres Entartungsrisiko bei Männern identifizieren konnten, was hauptsächlich mit Tabakkonsum assoziiert war,^{13,14} konnten Studien aus Europa eine größere Rate von malignen Transformationen bei Frauen feststellen.⁵⁵⁻⁵⁹ Die höhere Entartungsrate wird auf die höhere Prävalenz von Dysplasien bei Frauen mit oralen Leukoplakien zurückgeführt.²⁷ Die Lokalisation von oralen Leukoplakien hat einen wichtigen Einfluss auf die Entartungsgefahr.⁷⁰ Während die Entartungsgefahr für Leukoplakien im Bereich der Wange nur 2,9% beträgt, wurden für Leukoplakien im Bereich der Zunge und des Mundbodens Entartungsraten von 27% beziehungsweise 13% beschrieben.⁵ Nachdem Pindborg 1963 erstmalig den Einfluss des klinischen Erscheinungsbildes auf die Entartungsgefahr oraler Leukoplakien beschrieb, wurde in vielen Studien eine höhere Entartungsgefahr für inhomogene Leukoplakien im Vergleich zu homogenen Leukoplakien festgestellt.^{1,17,40,62} Der Dysplasiegrad wird gemeinhin als wichtiger Risikofaktor für die maligne Transformation oraler Leukoplakien angesehen, da

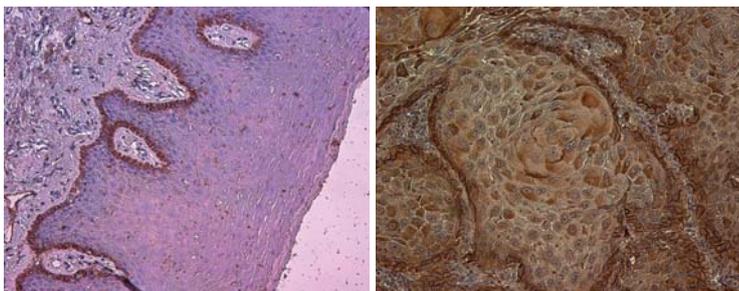


Abb. 11: Podoplaninexpression in oralen Leukoplakien. – **Abb. 12:** Podoplaninexpression in oralen Plattenepithelkarzinomen.

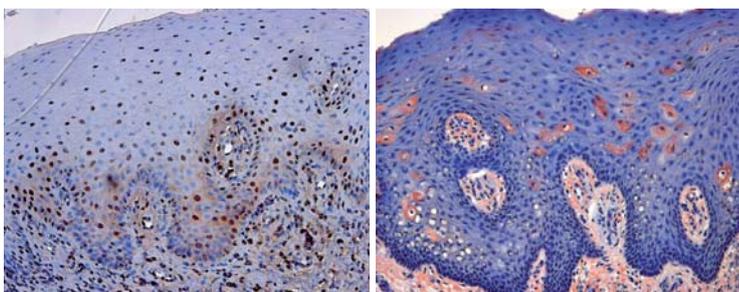


Abb. 13: HPV Expression in oralen Leukoplakien. – **Abb. 14:** COX-2 Expression in oralen Leukoplakien.

er, wie oben beschrieben, als Grundlage für die Klassifikation von oralen Vorläuferläsionen fungiert.⁶⁹ Der Dysplasiegrad gilt zwar als guter Anhaltspunkt für die Behandlung oraler Leukoplakien, wobei jedoch immer beachtet werden muss, dass sich auch aus Leukoplakien ohne dysplastische Veränderungen invasive Plattenepithelkarzinome entwickeln können.^{1,61}

Klinische Parameter, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko einhergehen, spielen eine wichtige Rolle, obwohl sie nur wenig spezifisch sind. Nur wenige Studien konnten effiziente Strategien zur Prävention einer malignen Transformation von oralen Leukoplakien zeigen. Was hauptsächlich daran liegt, dass es schwierig ist, Patienten mit einem erhöhten Entartungsrisiko sicher zu identifizieren.²⁸ Der Einfluss nicht chirurgischer Behandlungskonzepte auf die maligne Transformation in Leukoplakien gilt als gering. Für den Einsatz topischer Bleomycinapplikation und die Gabe von Vitamin A konnte nur ein geringer therapeutischer Effekt nachgewiesen werden.^{25,29} Studien konnten zeigen, dass die vollständige Exzision der Leukoplakien mit einem adäquaten Sicherheitsabstand in Verbindung mit einer engmaschigen Nachsorge die maligne Transformationsrate signifikant reduziert.^{1,51}

Einige Studien zeigen, dass molekulare Eigenschaften von oralen Leukoplakien entscheidend sind, um die Aggressivität von Vorläuferläsionen zu bestimmen, was im Folgenden an einigen ausgewählten Beispielen erörtert wird.^{41,61,66}

Aktuelle Studien konnten prospektiv einen signifikanten Einfluss der Podoplaninexpression auf die Entartungsgefahr von oralen Leukoplakien nachweisen (Abb. 11).^{19,50} Podoplanin ist ein Glykoprotein des Muzintyps, das außer in lymphatischen Endothelzellen auch in oralen Plattenepithelkarzinomen und Leukoplakien exprimiert wird.⁷¹ Die biologische Funktion von Podopla-

nin scheint in der Erhöhung der Motilität von Zellen in Leukoplakien und Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Invasionsfront zu liegen. Die Motilität und die Fähigkeit zum invasiven Wachstum dieser Zellen wird durch ein Remodelling des Aktinzytoskeletts vermittelt, welches von Podoplanin indirekt über eine Interaktion mit den ERM-Proteinen Ezrin, Radixin und Moesin gesteuert wird.^{30,72} Studien unserer Arbeitsgruppe konnten demonstrieren, dass eine hohe Expression von Podoplanin in oralen Plattenepithelkarzinomen mit einer erhöhten Rate an zervikalen Lymphknotenmetastasen, einem schlechten Ansprechen auf eine neoadjuvante Radiochemotherapie und einer schlechten Prognose assoziiert ist (Abb. 12).^{20,21}

In den letzten Jahren konnte durch den Nachweis der Humanen Papillomaviren (HPV)-Subtypen 16, 18 und 31 in bis zu 50 % der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes und deren Vorläuferläsionen ein Einfluss von onkogenen Viren auf die orale Karzinogenese nachgewiesen werden,^{3,12,36} wobei das Protein p16ink4a die Cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6

hemmt. Das Risiko einer malignen Transformation wird durch den Nachweis von HPV-DNA in oralen Vorläuferläsionen um das Drei- bis Fünffache erhöht (Abb. 13).³⁴ Inwieweit der Nachweis von HPV Einfluss auf die Prognose von Mundhöhlenkarzinomen hat, wird derzeit noch untersucht. Bislang ergaben sich jedoch Hinweise auf ein verbessertes Ansprechen HPV-positiver Tumoren auf eine Radiochemotherapie.³

Aktuelle Studien weisen auf die Bedeutung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression in oralen Vorläuferläsionen und Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle hin (Abb. 14).⁴⁶ Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von COX-2 mit einer Entdifferenzierung von normaler Mundschleimhaut über orale Vorläuferläsionen bis hin zum oralen Plattenepithelkarzinom einhergeht.^{41,47}

Diese Studien belegen die Bedeutung molekularer und immunhistochemischer Biomarker zur Bestimmung des Entartungsrisikos oraler Vorläuferläsionen, da die biologische Aggressivität der Mundschleimhautveränderungen eher durch diese Faktoren bestimmt wird und nicht durch die klinische Morphologie. ■



■ KONTAKT

Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Kreppel

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität Köln
Kerpener Straße 62
50931 Köln
Tel.: 02 21/4 78-9 65 94
Fax: 02 21/4 78-73 60
E-Mail: mattheskreppel@yahoo.de