

---

# Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

**Editor-in-chief**  
**Chefredaktor**  
**Rédacteur en chef**  
Jürg Meyer, Basel

**Editors**  
**Redaktoren**  
**Rédacteurs**  
Urs Belser, Genève  
Peter Hotz, Bern  
Heinz Lüthy, Zürich

**Assistant Editor**  
**Redaktions-Assistent**  
**Rédacteur assistant**  
Tuomas Waltimo, Basel

## **Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture**

P. Baehni, Genève  
J.-P. Bernard, Genève  
C.E. Besimo, Basel  
S. Bouillaguet, Genève  
U. Brägger, Bern  
D. Buser, Bern  
M. Cattani, Genève  
B. Ciucchi, Genève  
K. Dula, Bern  
A. Filippi, Basel  
J. Fischer, Bern  
L.M. Gallo, Zürich  
R. Glauser, Zürich  
R. Gmür, Zürich  
W. Gnoinski, Zürich  
K.W. Grätz, Zürich  
Ch. Hämmerle, Zürich  
N. Hardt, Luzern  
T. Imfeld, Zürich  
K.H. Jäger, Basel

J.-P. Joho, Genève  
R. Jung, Zürich  
S. Kiliaridis, Genève  
I. Krejci, Genève  
J.Th. Lambrecht, Basel  
N.P. Lang, Bern  
T. Lombardi, Genève  
H.U. Luder, Zürich  
A. Lussi, Bern  
P. Magne, Genève  
C. Marinello, Basel  
G. Menghini, Zürich  
R. Mericske-Stern, Bern  
J.-M. Meyer, Genève  
A. Mombelli, Genève  
W. Mörmann, Zürich  
F. Müller, Genève  
G. Pajarola, Zürich  
S. Palla, Zürich  
S. Paul, Zürich

M. Perrier, Lausanne  
B. Pjetursson, Bern  
M. Ramseier, Bern  
M. Richter, Genève  
S. Ruf, Bern  
H.F. Sailer, Zürich  
J. Samson, Genève  
U.P. Saxer, Zürich  
J.-P. Schatz, Genève  
S. Scherrer, Genève  
P. Schüpbach, Horgen  
H. van Waes, Zürich  
P. Velvart, Zürich  
T. von Arx, Bern  
F. Weber, Zürich  
R. Weiger, Basel  
A. Wichelhaus, Basel  
A. Wiskott, Genève

**Publisher**  
**Herausgeber**  
**Editeur**  
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO  
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie  
CH-3000 Bern 7

**Adresse der wissenschaftlichen Redaktion**  
Prof. Jürg Meyer  
Zentrum für Zahnmedizin  
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie  
Hebelstr. 3  
4056 Basel

# Die orale Leukoplakie

Eine retrospektive Untersuchung klinischer und histologischer Daten

## Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden die Krankengeschichten von 91 Patienten ausgewertet, welche wegen oraler Leukoplakien an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern vom August 1995 bis Dezember 2001 in Behandlung waren. Auswertungspunkte waren die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, Typ und Lokalisation der Leukoplakie, Dysplasiegrad in der histopathologischen Untersuchung, Vorhandensein und Art etwaiger Noxen, Therapieart und -verlauf. Die 91 Patienten wiesen insgesamt 145 leukoplakische Läsionen auf. 39 Patienten waren Frauen, 52 waren Männer. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel im Bereich zwischen 50–59 Jahren. 66 Patienten waren Raucher, 44 Patienten tranken täglich Alkohol. Am häufigsten wurden Läsionen am Planum buccale (24,5%), an der Gingiva im Unterkiefer einschliesslich Trigonum retromolare (17,4%) und am Mundboden beziehungsweise Zungenrund (16,8%) gefunden. 32 der 52 histologisch untersuchten Läsionen wiesen keine Eitheldysplasien auf, 14 leichte, 3 mässige Dysplasien. Bei drei biopsierten Läsionen war ein Carcinoma in situ vorhanden, was die Wichtigkeit der zahnärztlich-stomatologischen Untersuchung in Bezug auf die Früherkennung von intraoralen Malignomen dokumentiert.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 114: 680–686 (2004)

Schlüsselwörter: Orale Leukoplakie, orale Präkanzerose, orale Candidiasis, Plattenepithelkarzinom

Zur Veröffentlichung angenommen: 21. Februar 2004

MICHAEL M. BORNSTEIN<sup>1,2</sup>, MARION C. BENGUEREL<sup>1</sup>, PIERRE MAGNIN<sup>1</sup>, ERWIN MEIER<sup>1</sup> und DANIEL BUSER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

<sup>2</sup> Department of Periodontics, The University of Texas Health Science Center at San Antonio

## Einleitung

«Orale Leukoplakie» ist eine klinische Diagnose, welche als Arbeitsdiagnose gestellt wird, wenn eine Läsion bei der klinischen Untersuchung nicht einer anderen weissen Schleimhautläsion zugeordnet werden kann. Von einer internationalen Gruppe, bestehend aus Epidemiologen, Klinikern und Pathologen, welche sich speziell mit weissen stomatologischen Läsionen auseinandersetzen, wurde an Symposien in Malmö 1983 und in Uppsala 1994 folgende neue Definition der Leukoplakie erarbeitet: «Die orale Leukoplakie ist eine vorwiegend weisse Läsion der Mundschleimhaut, die keiner anderen definierbaren Erkrankung zugeordnet werden kann. Einige orale Leukoplakien können in Krebs übergehen» (AXÉLL et al. 1996). Leukoplakien werden daher als präkanzeröse Läsionen angesehen. Präkanzeröse Läsionen sind «morphologisch veränderte Gewebe, in welchen Krebs häufiger auftritt als im selben, normal erscheinenden Gewebe» (AXÉLL et al. 1996).

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Michael M. Bornstein  
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern, Freiburgstrasse 7, 3010 Bern  
Tel. 031/632 25 04, Fax 031/632 98 84  
E-Mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

Orale Leukoplakien können auf Grund ihres klinischen Erscheinungsbildes in homogene und inhomogene Formen eingeteilt werden. Homogene Leukoplakien sind gleichmässig weisse, scharf begrenzte Veränderungen der Schleimhaut mit einer glatten Oberfläche. Inhomogene Leukoplakien dagegen zeigen eine Veränderung der Oberfläche mit einer unregelmässig weissen Färbung. Sie treten in etwa 5% der Leukoplakien auf (AXÉLL 1987). Inhomogene Leukoplakien können weiter unterteilt werden in noduläre und exophytische Leukoplakien (Abb. 1); beinhaltet die Läsion auch rötliche Areale, wird sie als Erythro-Leukoplakie bezeichnet (Abb. 2).

Die Prävalenz der Leukoplakie variiert zwischen 0,2 bis 24,4%. Diese beträchtlichen Schwankungen hängen unter anderem vom unterschiedlichen Patientengut (selektierte und unselektierte Populationen, unterschiedliche Grösse des Patientengutes), von geografischen Unterschieden und den damit verbundenen Sitten und Bräuchen der Bevölkerung (z. B. Art und Menge des Tabakkonsums oder Kauen von Betelnüssen) sowie von der Definition der Leukoplakie in der jeweiligen Untersuchung ab. Studien, welche die neue Definition der Leukoplakie nach AXÉLL et al. (1996) berücksichtigen, zeigen Werte von 0,6% (SCHEPMAN et al. 1996) bis 0,9% (REICHART & KOHN 1996).

Leukoplakien treten gewöhnlich nach dem 30. Lebensjahr auf, bei Männern am häufigsten im Alter von 45–64 Jahren, bei Frauen zwischen 35–64 Jahren (AXÉLL 1987). Der Altersgipfel liegt jenseits des 50. Lebensjahres, wobei auch die Tendenz zur



Abb. 1 Inhomogene, exophytische Leukoplakie um die keratinisierte Gingiva im Unterkieferfrontzahnbereich bei einer 84-jährigen Patientin: Ansicht von bukkal

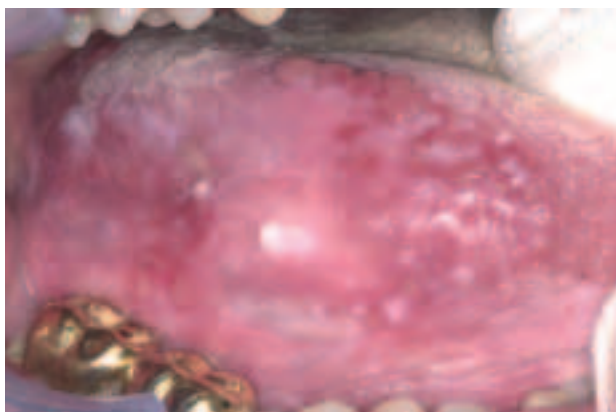


Abb. 2 Ausgedehnte Erythro-Leukoplakie am rechten Zungenrand eines 64-jährigen Patienten

malignen Transformation mit dem zunehmenden Lebensalter ansteigt (BURKHARD & MAERKER 1981). Männer sind 1,3–3-mal häufiger von Leukoplakien betroffen als Frauen (BÁNÓCZY & SUGÁR 1972, BOUQUET & GORLIN 1986, BURKHARD & MAERKER 1981). Vor allem tabakassoziierte Läsionen und homogene Leukoplakien sind viel häufiger bei Männern anzutreffen.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden alle in der stomatologischen Sprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern diagnostizierten und therapierten oralen Leukoplakien aus den Jahren 1995 bis 2001 untersucht und ausgewertet. Das primäre Interesse lag dabei im Vorhandensein und der Art etwaiger Noxen, den Unterschieden in der klinischen und histopathologischen Diagnostik sowie der Entartungsinzidenz der oralen Leukoplakien über den Beobachtungszeitraum. Die in dieser Arbeit erhaltenen Daten werden mit entsprechenden Daten in der Literatur verglichen und diskutiert.

## Material und Methoden

### Patienten

In der stomatologischen Sprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern wurden vom August 1995 bis Dezember 2001 insgesamt 1158 Patienten untersucht. Die Daten und Diagnosen der behandelten Patienten wurden laufend erfasst. 109 Patienten waren unter der Diagnose «Leukoplakie» registriert. Die Krankengeschichten dieser 109 Patienten wurden untersucht und ausgewertet (BENGUEREL 2003). 14 Patienten wurden aus dem Patientengut ausgeschlossen, da sich auf Grund der Daten in den Krankengeschichten eine andere definitive Diagnose ergab: Bei fünf Patienten lautete die definitive Diagnose oraler Lichen planus, bei einem Patienten orale lichenoidale Läsion, bei sechs Patienten war eine generalisierte nikotinische Leukokeratose, bei einem Patienten ein Lupus erythematodes und bei einem weiteren Patienten eine aktinische Keratose vorhanden. Vier Patienten mit einer Leukokeratosis nicotinic palati wurden gemäss der Leukoplakie-Definition von AXÉLL et al. (1996) aus dem Patientengut ausgeschlossen.

### Auswertung der Krankengeschichten

**Vorgängige Therapie:** Es wurde aufgenommen, ob die einzelnen Läsionen bereits alio loco therapiert worden waren. Bei einer bereits durchgeführten Therapie wurde erfasst, welche Therapieform (z. B.: Beobachtung, Exzision, CO<sub>2</sub>-Laser-Therapie und andere) angewandt worden war.

**Überweisung:** Es wurde erfasst, wer/welche Institution die Patienten an die Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie überwiesen hatte (zum Beispiel Hausarzt, Zahnarzt etc.) oder ob die Patienten aus Eigeninitiative an die Klinik kamen.

**Alters- und Geschlechtsverteilung:** Als Alter der Patienten wurde jenes bei der Erstuntersuchung an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie festgesetzt.

**Anzahl Läsionen pro Patient:** Es wurde untersucht, ob eine oder mehrere voneinander unabhängige Läsionen bei einem Patienten vorhanden waren.

**Lokalisation:** Die Schleimhautläsionen werden in der stomatologischen Sprechstunde prospektiv nach einem modifizierten Schema von ROED-PETERSEN und RENSTRUP (1969) erfasst. Die möglichen Lokalisationen der oralen Leukoplakien wurden demnach aufgeteilt in: Mundwinkel, labiale Mucosa, Planum buccale, Gingiva des Oberkiefers, Gingiva des Unterkiefers inkl. Trigonum retromolare, Palatum durum, Palatum molle, Zungenrücken, Zungenrand sowie Mundboden/Zungenunterseite. Lä-

sionen, die sich über mehrere Lokalisationen erstreckten, wurden unter jeder betroffenen Lokalisation aufgeführt.

**Noxe:** Bei den 91 Patienten wurde nach etwaigen Noxen gesucht, die aus der Anamnese oder aus der klinischen Untersuchung ersichtlich wurden. Die vorhandenen Noxen wurden eingeteilt in:

- **Tabakkonsum:** Art (Zigaretten, Zigarren, Pfeife, Schnupf- oder Kautabak) und Menge pro Tag. Zigaretten wurden in Packungen, Zigarren oder Pfeifen in Anzahl pro Tag aufgeführt. Zusätzlich zu den Packungen pro Tag wurde bei den Zigarettenrauchern die Anzahl der konsumierten «Packyears» erfasst. Diejenigen Patienten, bei welchen auf Grund der aufgezeichneten Daten nicht ersichtlich war, wie viel Tabak sie täglich konsumierten, wurden telefonisch über ihren Tabakkonsum befragt.
- **Alkoholkonsum:** Patienten, die anamnestisch täglich Alkohol einnehmen, wurden unter Alkoholkonsum aufgeführt (Ja/Nein-Eintrag).
- **Mechanische Noxen:** Hierzu zählen chronische Irritationen durch scharfe Zahnkanten/Füllungen, schlecht sitzende Prothesen, Lippen- oder Wangenbeissen.
- **Chemische Noxen:** Chemische Noxen sind chronische Reizungen durch Medikamente oder berufsbedingte Einflüsse wie der Kontakt mit Chemikalien.
- **Candida-Infektion:** Auf Grund des histopathologischen Berichtes wurde bei 52 Patienten ausgewertet, ob eine Candida-Infektion der Läsion bestand. Bei weiteren acht Patienten wurde eine klinische Abstrichuntersuchung auf *Candida albicans* mittels Microstix®-Candida (Bayer, Elkhart, USA) durchgeführt.

**Diagnose:** Die Diagnosestellung erfolgte auf Grund jeder einzelnen Läsion in homogene und inhomogene Leukoplakien. Unter den Begriff inhomogene Leukoplakie fallen zudem noduläre, exophytische (verruköse) und Erythro-Leukoplakien.

**Histopathologie:** Eine Probebiopsie zur histopathologischen Untersuchung wurde bei 52 der 91 untersuchten Personen entnommen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Histopathologieresultate nach vorhandenem Dysplasiegrad in keine, leichte, mässige, schwere Dysplasie sowie in Carcinoma in situ eingeteilt. Waren zwei verschiedene Dysplasiegrade in einer untersuchten Läsion vorhanden, so wurde die Veränderung der schwereren Stufe zugerechnet.

**Therapie:** Folgende Therapieformen wurden unterschieden: Beobachtung (Kontrolluntersuchungen an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie oder beim zuweisenden Zahnarzt), Exzision mit dem Skalpell, CO<sub>2</sub>-Laser-Ablation sowie spezielle Therapien wie Mykostatika-Einsatz oder Überweisung auf eine Fachklinik. Prinzipiell wurden Patienten mit homogenen Leukoplakien regelmässig an unserer Klinik oder beim Privat Zahnarzt nachkontrolliert. Falls eine chirurgische Entfernung nötig war oder durch den Patienten gewünscht wurde, kam bei homogenen, flächigen Leukoplakien der Laser und bei erythro-leukoplakischen sowie nodulär-exophytischen Läsionen das Skalpell zum Einsatz. Bei einigen Läsionen erfolgte auch ein kombinierter Einsatz. Die schichtweise CO<sub>2</sub>-Laser-Ablation der Leukoplakien erfolgte mit dem Sharplan 15 F (Sharplan Co., Tel Aviv, Israel) mit einer Wellenlänge von 10,6 µm und einer mittleren Leistung von 4–6 Watt im Dauerstrich-Betrieb (Continuous Wave/CW).

**Behandlungsverlauf:** Der Behandlungsverlauf wurde auf Grund der Daten in den Krankengeschichten unterteilt in: Abheilung, Besserung, keine Veränderung, Rezidiv/Verschlimmerung, maligne Transformation.

## Resultate

**Vorgängige Therapie:** 72 Patienten wurden ohne vorgängige Therapie direkt nach Entdeckung der Läsion an die Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie überwiesen. Neun Patienten standen bereits alio loco unter regelmässiger Beobachtung, bei einem Patienten war die Läsion bereits alio loco exzidiert und bei einem weiteren mit dem CO<sub>2</sub>-Laser therapiert worden. Bei acht Patienten wurde eine andere Therapieform angewendet (zwei antimykotische Therapien, drei Patienten mit Amalgamersatz, ein Prothesenersatz, eine Prothesenunterfütterung; ein Patient wurde vor 15 Jahren wegen eines Mundhöhlenkarzinomes operiert).

**Überweisung:** 72 Patienten wurden von ihrem Zahnarzt, sechs von einer anderen Klinik der zahnmedizinischen Kliniken der Universität Bern zugewiesen. Bei den übrigen Patienten wurden die Schleimhautveränderungen entweder durch den Dermatologen (vier Patienten), den Hausarzt (drei Patienten) oder den Hals-Nasen-Ohren-Arzt (ein Patient) in der Praxis festgestellt. Drei Patienten erschienen aus Eigeninitiative in der stomatologischen Sprechstunde. Zwei Patienten wurden durch andere Fachkliniken des Inselspitals Bern überwiesen.

**Alters- und Geschlechtsverteilung:** Im Zeitraum von August 1995 bis Dezember 2001 waren mehr Männer (n = 52) als Frauen (n = 39) wegen oralen Leukoplakien in stomatologischer Behandlung. Die Altersverteilung zeigte einen Gipfel zwischen 50–59 Jahren mit einem Mittelwert von 55,3 Jahren. Das mittlere Alter der Männer lag mit 53,4 Jahren unter dem mittleren Alter der Frauen mit 57,8 Jahren (Abb. 3).

**Anzahl Leukoplakien pro Patient:** Die 91 Patienten wiesen insgesamt 145 Leukoplakien auf. 54 Patienten hatten jeweils nur eine Läsion, 37 Patienten wiesen mehrere voneinander unabhängige Läsionen auf. Es gab keine Patienten mit mehr als vier Läsionen.

**Lokalisation:** Die Lokalisationen der oralen Leukoplakien sind in Tabelle I dargestellt. Zehn Läsionen erstreckten sich über mehr als eine intraorale Region.

**Art und Ausprägung der Noxe:** 66 Patienten gaben anamnestisch an, regelmässig Tabak zu konsumieren (Tab. II). 44 Patienten tranken

Tab. I Lokalisation der oralen Leukoplakien

Lokalisation	Anzahl Läsionen	% der Läsionen
Planum buccale	38	24,5
Gingiva UK	27	17,4
Mundboden/Zungenunterseite	26	16,8
Gingiva OK	17	11,0
Zungenrand	12	7,7
Palatum durum	11	7,1
Labiale Mukosa	9	5,8
Mundwinkel	7	4,5
Palatum molle	7	4,5
Dorsum linguae	1	0,7

Tab. II Art und Häufigkeit des Tabakkonsums bei den Leukoplakie-Patienten

Art des Tabakkonsums	Anzahl Patienten	% der Patienten	% der Raucher
Zigaretten	57	62,6	86,4
Zigarren	4	4,4	6,0
Pfeife	5	5,5	7,6
Schnupftabak/Kautabak	0	0	0
Nichtraucher	25	27,5	–

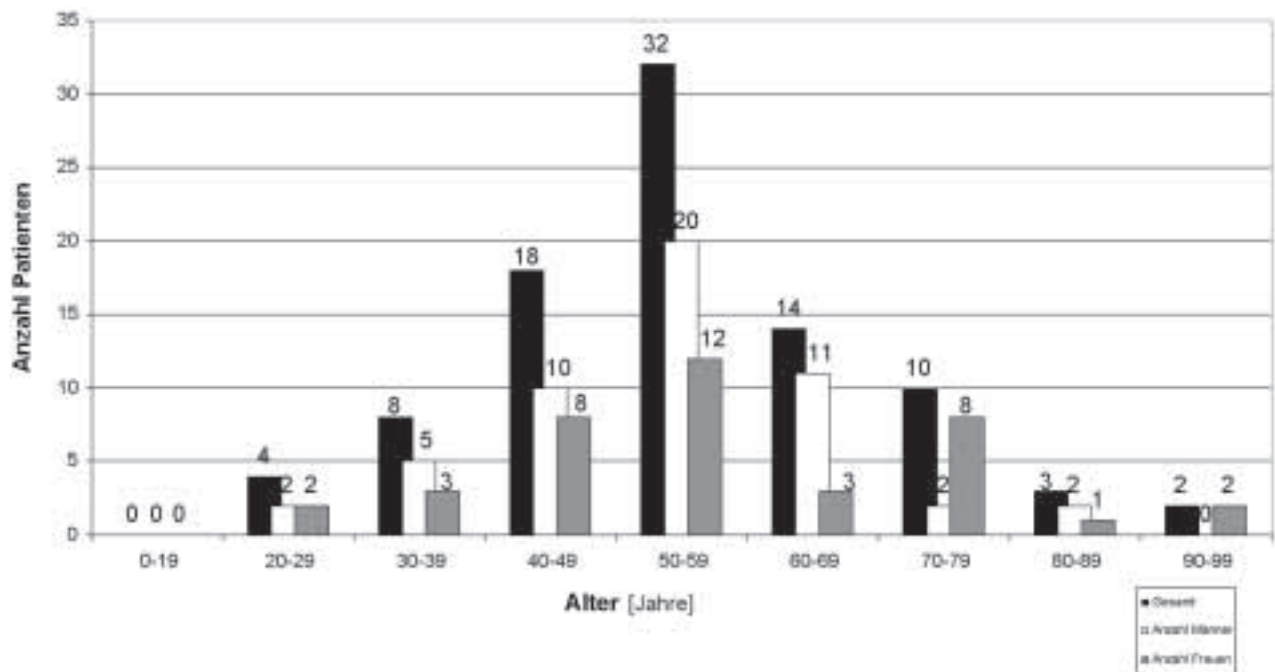


Abb. 3 Alters- und Geschlechtsverteilung der Leukoplakie-Patienten

täglich Alkohol. 37 Patienten tranken Alkohol und waren zudem Raucher. 57 Patienten rauchten Zigaretten, vier Patienten Zigarren und fünf Patienten waren Pfeifenraucher. Es gab keine Patienten, die Schnupf- oder Kautabak konsumierten. 16 Patienten wiesen eine mechanische Schädigung der Schleimhaut auf (sechs Patienten durch schlecht sitzende Prothesen, fünf Patienten durch scharfe Kanten/Füllungen, fünf Patienten durch Lippen- oder Wangenbissen). Bei zwei Patienten wurde eine chemische Schädigung durch eine galvanische Beeinflussung auf Grund einer Polymetallsituation der zahnärztlichen Restaurationen angenommen. Bei 16 Patienten konnte keine Noxe festgestellt werden. Von den 57 Zigarettenrauchern konnte die Anzahl «Packyears» bei 44 Patienten ermittelt werden (Abb. 4). Bei 15 Patienten waren in den Krankengeschichten Angaben über die «Packyears» vorhanden. 29 Patienten wurden telefonisch befragt, von 13 Patienten war keine Auskunft erhältlich (ein Patient war verstorben, 12 Patienten konnten nicht erreicht werden). Die durchschnittliche Anzahl «Packyears» betrug 26,3. Eine Candida-Infektion der oralen Leukoplakie konnte anhand der histopathologischen und klinischen Untersuchung bei drei

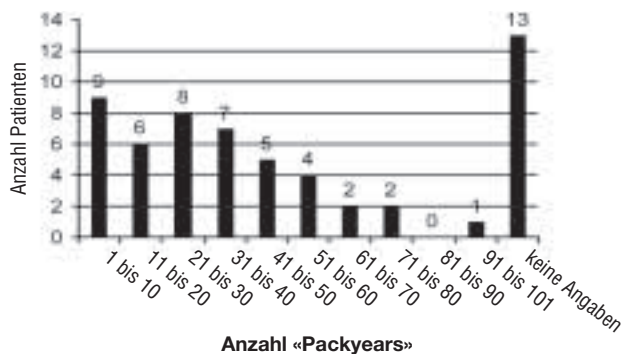


Abb. 4 Anzahl konsumierter «Packyears» bei den Zigarettenrauchern

Patienten festgestellt werden (Abb. 5). Bei 57 Patienten konnte keine Candida nachgewiesen werden. Bei 31 Patienten waren keine Angaben vorhanden.

**Diagnosen:** 114 Läsionen wurden auf Grund der klinischen Untersuchung als homogene Leukoplakien diagnostiziert, 31 als inhomogene Formen. Die inhomogenen Leukoplakien konnten weiter unterteilt werden in 26 noduläre oder exophytische Leukoplakien und fünf Erythro-Leukoplakien. Bei drei Läsionen musste die Arbeitsdiagnose einer inhomogenen Leukoplakie auf Grund der histologischen Ergebnisse in die definitive Diagnose eines Carcinoma in situ umgeändert werden. Von den 52 biopsierten Läsionen wiesen 32 keine, 14 leichte und drei mässige Epitheldysplasien auf. Es gab keinen Fall mit einer schweren Dysplasie (Tab. III).

**Therapie:** 96 Läsionen wurden regelmässig (an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie oder beim zuweisenden Zahnarzt) nachkontrolliert. 25 Läsionen wurden chirurgisch exzidiert,



Abb. 5 Eine so genannte «Candidaleukoplakie» im Bereich des rechten Mundwinkels bei einer 28-jährigen Patientin (raucht 30–40 Zigaretten pro Tag)

Tab. III Dysplasiegrad der biopsierten oralen Leukoplakien

Dysplasiegrad	Anzahl Läsionen	% der Läsionen
Keine Dysplasie	32	61,5%
Leichte Dysplasie	14	26,9%
Mässige Dysplasie	3	5,8%
Carcinoma in situ	3	5,8%

Tab. IV Therapieverlauf der oralen Leukoplakien

Therapieverlauf	Anzahl Läsionen	% der Läsionen
Abheilung	32	22,1%
Besserung	37	25,5%
Unverändert	28	19,3%
Rezidiv	8	5,5%
Maligne Transformation	2	1,4%
Keine Angaben	38	26,2%

17 Läsionen mit dem CO<sub>2</sub>-Laser therapiert. Allfällig vorhandene mechanische Noxen (schlecht sitzende Prothesen, scharfe Kanten/Füllungen, Lippen- oder Wangenbeissen) wurden vorhergehend, wenn möglich, eliminiert respektive vermindert.

**Therapieverlauf:** Die Beobachtungszeit der Patienten reichte von 1 bis 2344 Tagen mit einer mittleren Beobachtungszeit von 247,6 Tagen. Die Resultate der jeweils eingesetzten Therapie lassen sich aus Tabelle IV ersehen. Bei 38 Läsionen konnte keine Angabe über den Verlauf erhalten werden, da die Patienten alio loco (beim Privatzahnarzt oder beim Spezialisten für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) weiterbehandelt wurden oder weil die Patienten nicht mehr zu den Kontrollen an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie erschienen waren.

## Diskussion

Die Altersverteilung in der untersuchten Patientengruppe zeigt einen Häufigkeitsgipfel bei 50–59 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 55,3 Jahren. Diese Daten stimmen mit dem von VAN DER WAAL et al. (1997) gefundenen Häufigkeitsgipfel in der 5. Dekade und dem von EUFINGER et al. (1992) ermittelten Durchschnittsalter von 56 Jahren bei Leukoplakiepatienten überein. Der Anteil der Männer mit Leukoplakien ist in dieser Arbeit etwas höher als derjenige der Frauen, was den bisherigen Daten in der Literatur entspricht (PINDBORG 1980, BURKHARD & MAERKER 1981, BOUQUOT & GORLIN 1986, FRERICH et al. 1992).

Die häufigste Lokalisation der untersuchten Läsionen ist das Planum buccale. Auffallend ist die grosse Zahl der Läsionen an der Gingiva im Unterkiefer, wobei Läsionen, die im Unterkiefer retromolar auf dem Kieferkamm gelegen waren, zur Gingiva im Unterkiefer gerechnet wurden. Auch der Mundboden respektive die Zungenunterseite war mit knapp 17% häufiger befallen als bisher in der Literatur beschrieben: 5,8–8% (BÁNÓCZY & SUGÁR 1972, EUFINGER et al. 1992). Es ist anzunehmen, dass der Tabakkonsum einen Einfluss auf die Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen hat, da bei Rauchern der Mundboden viel häufiger betroffen ist als bei Nichtrauchern (SCHEPMAN et al. 2001). In dieser Arbeit war ein grosser Teil der untersuchten Patienten Raucher (rund 73%), was deutlich über dem von SCHEPMAN et al. (2001) gefundenen Wert von 64% bei Männern und 60,3% bei Frauen liegt. In den Jahren 1995–2001 wurden alle Raucher in der stomatologischen Sprechstunde über die durch den Tabakkonsum verursachten systemischen Gesundheitsschäden und Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut aufgeklärt. Eine Rauchstopp-Kurzintervention von 10–15 Minuten mit eventuell

begleitender Nikotinsubstitution wird seit 2002 an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie gemäss den Richtlinien der Kampagne «Rauchen schadet – Let it be» angeboten (RAMSEIER et al. 2003).

In dieser Arbeit wurde nicht nur der Tabakkonsum als ätiologisches Agens untersucht, sondern auch der Alkoholkonsum sowie mechanische und chemische Noxen. Ob weisse Läsionen, welche durch andere ätiologische Faktoren als Tabak verursacht werden, unter dem Begriff «Leukoplakie» eingeordnet werden sollten, wird in der Literatur kontrovers diskutiert und hängt von der jeweils verwendeten Definition der Leukoplakie ab. 1978 wurde die orale Leukoplakie durch die WHO definiert als «weisser Fleck, der klinisch oder pathologisch als keine andere Erkrankung gekennzeichnet werden kann». Die 1994 von einer Expertengruppe neu erstellte Definition der Leukoplakie besagt, dass «die orale Leukoplakie eine vorwiegend weisse Läsion der Mundschleimhaut ist, die keiner anderen definierbaren Erkrankung zugeordnet werden kann» (AXÉLL et al. 1996). Zusätzlich zur neuen Definition wird vorgeschlagen, zukünftig Läsionen, bei denen eine lokale Ursache (ausser Tabak) identifiziert werden kann, unter der betreffenden Noxe einzuordnen (zum Beispiel bei vorhandener mechanischer Irritation unter «Reibungsläsion» oder unter «Restaurations-assoziierte Läsionen» bei Läsionen, welche mit dentalen Restaurationen in Zusammenhang stehen, inklusive galvanische Läsionen) und nicht als Leukoplakie zu bezeichnen.

Es ist empfehlenswert, in Zukunft eine Einteilung der Läsionen nach der neuen Definition vorzunehmen, um einen exakten Vergleich der Epidemiologie, der Behandlungsergebnisse und des Anteils an malignen Transformationen in den verschiedenen Untersuchungen anstellen zu können. Dies ist auf Grund der unterschiedlichen Handhabung und Verwendung der Definitionen und Terminologien in den bisherigen Studien kaum möglich (VAN DER WAAL & AXÉLL 2002).

BURKHARD & MAERKER (1981) fanden 74% der Läsionen ohne oder mit leichter Dysplasie. Bei der Untersuchung von EUFINGER et al. (1992) war der Anteil an Läsionen ohne Epitheldysplasien mit 80,3% etwas höher. In der besagten Studie wurden 107 Patienten mit leukoplakischen Veränderungen erfasst, wobei sämtliche untersuchten Läsionen biopsiert wurden. Es ist zu erwarten, dass bei der Durchführung einer Biopsie bei allen Läsionen der vorliegenden Arbeit der Anteil an Läsionen ohne Epitheldysplasien höher ausgefallen wäre, da im vorliegenden Patientengut in erster Linie verdächtige Läsionen histopathologisch untersucht wurden.

In dieser Arbeit konnten bei drei biopsierten Läsionen mässige Dysplasien festgestellt werden, in drei Fällen war bereits ein Carcinoma in situ vorhanden. Es gab keinen Fall mit schwerer Dysplasie. EUFINGER et al. (1992) fanden ebenfalls tiefe Werte: 6,8% mässige Dysplasien, 1,5% schwere Dysplasien und bei 3,8% der Läsionen ein Carcinoma in situ. BURKHARD & MAERKER (1981) fanden in 3% ein Carcinoma in situ.

Über einen Zusammenhang zwischen oralen Leukoplakien und einer Candida-Infektion wurde erstmals in den 60er-Jahren berichtet (JEPSEN & WINTHER 1965). Aus diesem Grund wurde für diese Schleimhautveränderungen die Bezeichnung «Candidaleukoplakie» («candidal leukoplakia») geprägt (CAWSON 1966). Die typische Lokalisation dieser speziellen Leukoplakieform ist der Mundwinkelbereich, vor allem retroangulär. Das Planum buccale, der Gaumen und die Zunge können aber auch betroffen sein (WILLIAMSON 1969). Um aus dem eigentlich harmlosen kommensalen *Candida albicans* einen pathogenen Organismus entstehen zu lassen, braucht es prädisponierende Faktoren. Einer

der wichtigsten Faktoren, welcher zur Entstehung der Candida-leukoplakie beiträgt, ist der Tabakabusus, vor allem das Zigarettenrauchen (SITHEEQUE & SAMARANAYAKE 2003). Generell liegt die Häufigkeit der Candidabesiedelung (vor allem der Spezies *Candida albicans*) oraler Leukoplakien zwischen 11–31% (HORNSTEIN & GRÄSSEL 1992). Die in dieser Arbeit ermittelte geringe Anzahl von drei Patienten – alle Zigarettenraucher – mit einer Candida-Infektion ist einerseits auf einen hohen Anteil von Krankengeschichten ohne Angaben zur Candidabesiedelung (31 Patienten) zurückzuführen. Andererseits wurden die Patienten nicht systematisch auf Candida mittels Abstrichuntersuchung untersucht, lediglich bei acht Patienten wurde ein Test mit Microstix®-Candida (Bayer, Elkhart, USA) durchgeführt. Auch der geringe Nachweis einer Candida in den histologischen Untersuchungen ist in Frage zu stellen, da sich Pilzelemente histologisch seltener als kulturell nachweisen lassen. Ein Grund dafür liegt in der Tatsache, dass sich Hyphen und Myzelien in der Rountinefärbung mit Hämatoxylin-Eosin kaum darstellen. Spezielle Färbetechniken wie die PAS-Reaktion sind zur Visualisierung einer Candida-Infektion im histologischen Präparat nötig (SITHEEQUE & SAMARANAYAKE 2003). Eine genauere Einteilung der Candida in die einzelnen Spezies ist aber erst mit einer kulturellen Untersuchung möglich. Daher wird empfohlen, Gewebeproben zur histologischen Untersuchung einer eventuellen Candida-Infektion zusammen mit einem Schleimhautabstrich vor der Biopsientnahme durchzuführen (SITHEEQUE & SAMARANAYAKE 2003). Da *Candida albicans* durch eine erhöhte Produktion karzinogener Nitrosamine (KROGH et al. 1987) sowie eine Veränderung der p53-Tumorsuppressorgen-Expression (SITHEEQUE & SAMARANAYAKE 2003) in infizierten Leukoplakien ein erhöhtes Transformationsrisiko bewirkt (REICHART 2000), wäre ein systematisch durchgeführter kultureller Nachweis von *Candida albicans* bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Leukoplakie wünschenswert.

Die Überweisungen an die Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie erfolgten zum grössten Teil durch den Privatzahnarzt (79%). Das steht in Übereinstimmung mit den bei EUFINGER et al. (1992) gefundenen Daten. In dieser Studie aus Deutschland wurden 83% der Patienten mit leukoplakischen Veränderungen von Zahnärzten oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen an die Fachklinik überwiesen. Ein Grund dafür ist sicher die zufällige Entdeckung der Läsionen bei den regelmässigen zahnärztlichen Kontrollen. Da leukoplakische Veränderungen anfangs oft keine oder nur geringe Beschwerden verursachen, werden sie häufig vom Patienten nicht bemerkt und nur durch Zufall entdeckt. Es ist deshalb wichtig, bei den regelmässigen zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen im Sinne der Prävention immer eine Inspektion der Schleimhäute auf eventuelle Pathologien vorzunehmen. Trotz enormer Fortschritte in der chirurgischen Tumorentfernung, modernen rekonstruktiven Techniken sowie Innovationen in der Strahlen- und Chemotherapie bleibt nämlich die Früherkennung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle die effektivste Massnahme zur Verbesserung der Langzeitprognose betroffener Patienten (SCIUBBA 2001). Jede unklare bzw. verdächtig erscheinende Mukosaläsion sollte daher umgehend durch einen Spezialisten abgeklärt und ein malignes Geschehen ausgeschlossen werden. Als Goldstandard gilt hier die Entnahme einer Probiopsie mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung (ORD 2000). Bei grösseren Läsionen mit unklarer Begrenzung und unruhiger Oberflächenbeschaffenheit mit rot-weißen sowie ulzerierten Arealen ist der Entscheid, wo eine Biopsie entnommen wird, nicht mehr eindeutig zu stellen – mitunter werden hier mehrere Gewebeproben benötigt. Hier kann

der Einsatz einer Toluidinblau-Mundspüllösung bei der Ermittlung der geeigneten Biopsiestelle helfen (SILVERMAN 1988). Als neue Methode zur Früherkennung potenziell maligner Veränderungen der Mundschleimhaut wird die «brush biopsy» (Bürstenbiopsie) intensiv diskutiert, bei der über ein Computerprogramm Epithelzelltypen festgestellt werden (SCIUBBA 1999). Mit einer speziellen Bürste werden dabei Zellen aus allen Mukosaschichten gewonnen, auf einen Objektträger gebracht, fixiert und an ein spezialisiertes Labor zur Auswertung gesandt.

Die Anwesenheit und der Grad einer Dysplasie gilt bis heute als wichtigster Indikator der potentiellen Malignität einer Läsion (VAN DER WAAL et al. 1997). Es werden neben der histologischen Untersuchung aber auch klinische Faktoren wie das Erscheinungsbild, Lokalisation und Grösse der Läsion zur Beurteilung des Entartungsrisikos herbeigezogen (ZHANG & ROSIN 2001). Eine histologische Untersuchung bleibt jedoch oft unumgänglich, obwohl die meisten Leukoplakien keine Dysplasien aufweisen. Das Entartungsrisiko bei Läsionen ohne oder mit milder Dysplasie kann nur schwer vorausgesagt werden. Die eindeutige Identifizierung von präneoplastischen Läsionen bleibt bis heute ungelöst, da keine klinischen oder histologischen Charakteristika das maligne Potential einer Läsion zuverlässig voraussagen. Auch konnten in diesem Zusammenhang noch keine verlässlichen prognostischen biologischen Marker identifiziert werden (TRADATI et al. 1997). Es ist aber wahrscheinlich, dass in Zukunft DNA-Veränderungen wie der Verlust der Heterozygotität (ZHANG & ROSIN 2001) oder TP53-Mutationen (SCHEIFLE et al. 2002) bei der Ermittlung von Läsionen mit hohem Risiko, speziell von Läsionen mit geringen histologischen, aber sehr risikoreichen genetischen Veränderungen, helfen werden.

## Summary

BORNSTEIN M M, BENGUEREL M C, MAGNIN P, MEIER E, BUSER D: **Oral Leukoplakia. A retrospective study regarding clinical and histological data** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed, 114: 680–686 (2004)

In this retrospective study, the charts of 91 patients who presented with oral leukoplakia at the Department of Oral Surgery and Stomatology at the University of Berne from August 1995 to December 2001 were analyzed. Critical points in the evaluation included the distribution of age and gender of the patients, type and localisation of the oral leukoplakias, grade of dysplasia, presence and type of potential noxious agents, type of surgical/non-surgical therapy, and follow-up. The 91 patients included in this study had a total of 145 leukoplakias. Gender distribution corresponded to 39 women and 52 men. Age distribution showed a marked peak in the range of 50–59 years. Sixty-six patients were smokers and 44 patients drank alcoholic beverages on a daily basis. The most frequent localisation of oral leukoplakias was the buccal mucosa (24,5%) followed by the attached gingiva in the mandible including the so-called *Trigonom retromolare* (17,4%) and the floor of the mouth and ventral tongue (16,8%). Thirty-two of the 52 histologically examined lesions had no epithelial dysplasia, while 14 of the lesions only had a mild and three of the lesions a moderate dysplasia. Of the biopsies taken, three were histologically confirmed to be a carcinoma in situ.

## Résumé

Dans le cadre de cette étude, les dossiers médicaux de 91 patients en traitement pour des leucoplasies à la clinique de chirurgie buccale et de stomatologie de l'Université de Berne entre août

1995 et décembre 2001 ont été évalués. Les critères d'évaluation comprenaient l'âge et le sexe des patients, le type et la localisation des leucoplasies, le degré de dysplasie déterminé par l'examen histologique, l'existence d'éventuels facteurs de risque comportementaux, le type de soins administrés et les résultats obtenus. Les 91 patients montraient en tout 145 lésions leucoplasiques. Cinquante-deux d'entre eux étaient des hommes, 39 des femmes. Le maximum de la répartition d'âge se trouvait entre 50 et 59 ans. Soixante-six patients étaient fumeurs et 44 consommaient de l'alcool de façon quotidienne. Les lésions étaient localisées le plus fréquemment sur les muqueuses de la joue (24,5%), sur la gencive du maxillaire inférieur y compris le triangle rétromolaire (17,4%) et sur le plancher buccal, ainsi que sur la base de la langue (16,8%). Trente-deux des 52 lésions examinées histologiquement ne montraient pas de dysplasies épithéliales, 14 des dysplasies légères et trois des dysplasies moyennes. Dans trois lésions la biopsie a révélé un carcinome in situ. Ceci souligne l'importance d'un examen stomatologique dans le dépistage précoce des lésions malignes.

## Literaturverzeichnis

- AXÉLL T: Occurrence of leukoplakia and some other white lesions among 20 333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol* 15: 46–51 (1987)
- AXÉLL T, PINDBORG J J, SMITH C J, VAN DER WAAL I: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. *J Oral Pathol Med* 25: 49–54 (1996)
- BANÓCZY J, SUGÁR L: Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Pathol* 1: 265–272 (1972)
- BENQUEREL M C: Die orale Leukoplakie. Eine retrospektive Untersuchung klinischer und histologischer Daten der Jahre 1995–2001. *Med. Diss. Bern* (2003)
- BOUQOUT J E, GORLIN R J: Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61: 373–381 (1986)
- BURKHARD A, MAERKER R: Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms. *Hanser, München*: 4. Auflage: pp 24–26, 29–35 (1981)
- CAWSON R A: Chronic oral candidiasis and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 22: 582–591 (1966)
- EUFINGER H, BREMERICH A, ZAHN W: Leukoplakische Veränderungen der Mundschleimhaut. *Dtsch Zahnärztl Z* 47: 865–867 (1992)
- FRERICH B, BSCHORER R, GEHRKE G, GAERTNER H V, SCHWENZER N: Maligne Transformation oraler Leukoplakien. *Dtsch Zahnärztl Z* 47: 836–839 (1992)
- HORNSTEIN O, GRÄSSEL R: Häufigkeit und prognostische Bedeutung der Candida-Besiedelung oraler Leukoplakien. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 16: 112–116 (1992)
- JEPSEN A, WINTHER J E: Mycotic infection in oral leukoplakia. *Acta Odontol Scand* 23: 239–256 (1965)
- KROGH P, HALD B, HOLMSTRUP P: Possible mycologic aetiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-Nitrosobenzyl-methylamine. *Carinogenesis* 8: 1543–1548 (1987)
- ORD R A: Diagnostic Procedures. In: Ord R A, Blanchaert R H: *Oral Cancer: The dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation, and prevention*. Quintessence Publishing Co, Chicago, pp 39–48 (2000)
- PINDBORG J J: Cancer and precancer of the oral cavity. *Wright, Bristol* 1. Auflage: pp. 25–27, 116, 166–167 (1980)
- RAMSEIER C A, GAFNER C, BÜCHLER S, SAXER U P, BORNSTEIN M, PERRIER M, DÄHLER I, LÄDRACH E, HERZOG C C, CORNUZ J, KLINGLER K: Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Nationale Rauchstoppkampagne «Rauchen schadet – Let it be» (2003)
- REICHART P A, KOHN H: Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 2: 291–294 (1996)
- REICHART P A: Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4: 357–364 (2000)
- ROED-PETERSEN B, RENSTRUP G: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 27: 681–695 (1969)
- SCHEIFLE C, SCHLECHTE H, BETHKE G, REICHART P A: Nachweis von TP53-Mutationen mittels Exfoliativzytologie (brush biopsy) oraler Leukoplakien. *Mund Kiefer GesichtsChir* 6: 410–414 (2002)
- SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E, VAN DER WAAL I: Prevalence study of oral white lesions with special reference to a new definition of oral leukoplakia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 6: 416–419 (1996)
- SCHEPMAN K P, BEZMER P D, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E, VAN DER WAAL I: Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis* 7: 25–27 (2001)
- SCIUBBA J J: Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* 130: 1445–1457 (1999)
- SCIUBBA J J: Oral cancer and its detection. History-taking and the diagnostic phase of management. *J Am Dent Assoc* 132 Suppl: 12S–18S (2001)
- SILVERMAN S JR: Early diagnosis of oral cancer. *Cancer* 62 (8 Suppl): 1796–1799 (1988)
- SITHEEQUE M A, SAMARANAYAKE L P: Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 14: 253–267 (2003)
- TRADATI N, GRIGOLAT R, CALABRESE L, COSTA L, GIUGLIANO G, MORELLI F, SCULLY C, BOYLE P, CHIESA F: Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol* 33: 317–321 (1997)
- VAN DER WAAL I, SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E: Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 33: 291–301 (1997)
- VAN DER WAAL I, AXÉLL T: Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol* 38: 521–526 (2002)
- WHO COLLABORATING CENTER FOR ORAL PRECANCEROUS LESIONS: Definition of Leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46: 518–539 (1978)
- WILLIAMSON D M: Chronic hyperplastic candidiasis and squamous carcinoma. *Br J Dermatol* 81: 125–127 (1969)
- ZHANG L, ROSIN M P: Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions? *J Oral Pathol Med* 30: 513–520 (2001)