

# Proliferative verruköse Leukoplakie

Ein Fallbericht

Die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) ist eine seltene Variante der oralen Leukoplakie (OL) und weist eine hohe Transformations-tendenz auf. Sie beginnt als plane Hyperkeratose, die im Verlaufe der Zeit in eine exophytische warzenähnliche Form übergeht und sich in der gesamten Mundhöhle ausbreitet. Die klinische Diagnose erfolgt aus diesem Grund lediglich retrospektiv. Eine solche Entwicklung der PVL wurde klinisch und histopathologisch retrospektiv anhand eines Falles evaluiert, der bis zum heutigen Zeitpunkt allerdings noch keine Dysplasie aufweist.

Irène Hitz Lindenmüller<sup>1</sup>, J. Thomas Lambrecht<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

Schlüsselwörter: Leukoplakie, proliferativ, verrukös, multifokal, Plattenepithelkarzinom

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. J. Th. Lambrecht  
Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie,  
Mund- und Kieferheilkunde  
Universitätskliniken für Zahnmedizin  
Hebelstrasse 3, CH-4056 Basel/Schweiz  
Tel. ++41 61 267 26 06, Fax ++41 61 267 26 07  
E-Mail: J-Thomas.Lambrecht@unibas.ch

(Texte français voir page 516)

## Einleitung

Die PVL ist eine gefährliche Erkrankung, die wegen der harmlosen Anfangsdiagnose (meist Hyperkeratose) häufig verkannt wird. Sie tendiert zur Ausbreitung in angrenzende Gebiete oder zur Entwicklung von neuen Befunden an anderen Orten der Mundhöhle. Da es bis heute noch kein probates Mittel zur Früherkennung gibt, bleibt für den betreuenden Zahnarzt nur eine möglichst frühe, histopathologisch abgestützte Diagnose, der

Versuch einer rigorosen Therapie und engmaschige Mundschleimhautkontrollen.

In der Literatur sind nur wenige Fälle von PVL beschrieben. Der Begriff der «proliferativen verrukösen Leukoplakie» (PVL) wurde erstmals von HANSEN et al. (1985) erwähnt und als eine Krankheit mit unbekannter Ursache beschrieben, die eine hohe Tendenz zur Entwicklung eines Karzinoms zeigt. Die Mehrheit der beschriebenen dreissig Patienten wies initial eine solitäre homogene Leukoplakie auf, die histopathologisch als Hyperkeratose ohne Dysplasie diagnostiziert wurde. In diesem Stadium ist eine Unterscheidung zu einer einfachen reversiblen und therapierbaren Hyperkeratose schwierig. Aus dieser entwickelten sich über Jahre hinweg multifokal auftretende exophytische Veränderungen, die persistierten und auch erythematöse Komponenten beinhalten konnten. Einige Autoren schilderten die PVL als einen seltenen Typ der Leukoplakie, der multifokal auftritt, sich langsam ausbreitet und nach chirurgischer Entfernung zum Rezidiv neigt (ZAKRZEWSKA et al. 1996, SILVERMAN & GORSKY 1997). Zudem entwickelte sich aus einer PVL in 63,3% (BAGAN et al. 2003) bis 100% der Fälle (HANSEN et al. 1995, SILVERMAN &

Oben: PVL im Vestibulum des vierten Quadranten und retromolar.  
En haut: LVP dans le vestibule et la région rétromolaire du 4<sup>e</sup> quadrant.

Unten: Rezidiv regio 12/13.  
En bas: Récidive dans la région 12/13.

GORSKY 1997, REICHART & PHILIPSEN 2003) ein Plattenepithelkarzinom.

In der vorliegenden Falldokumentation berichten wir über eine Patientin, die bereits bei der Erstkonsultation an unserer Klinik von der Verdachtsdiagnose «PVL» betroffen war. Wir möchten mit diesem Artikel auf die Gefährlichkeit dieser Erkrankung hinweisen und die Wichtigkeit der Früherkennung betonen, damit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt therapiert wird.

### Kasuistik

Die 73-jährige Patientin stellte sich zum ersten Mal im November 1998 in der Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätskliniken für Zahnmedizin Basel vor, überwiesen von der Dermatologischen Poliklinik des Universitätsspitals Basel. Die allgemeinmedizinische Anamnese war ausser einer mit Coversum therapierten Hypertonie unauffällig.

Die Patientin wies intraoral multifokal im ersten Quadranten an der Gingiva leukoplakische Veränderungen auf (Abb. 1). Im vierten Quadranten zeigte sich sowohl an der Gingiva (Abb. 2) als auch retromolar eine ausgedehnte Leukoplakie, die in die Wangenschleimhaut (Abb. 3) überging. Die übrige Mundschleimhaut war nicht betroffen.

Im November 1998 wurde die Leukoplakie an der keratinisierten Gingiva regio 11–17 mit dem Skalpell exzidiert. Die histopathologische Untersuchung ergab eine ausgeprägte Hyperkeratose ohne Dysplasie. Da die Exzision an einem Resektionsrand nicht vollständig im Gesunden erfolgt war, wurde fünf Wochen später die betroffenen Gingiva regio 11–17 und gleichzeitig regio 41–47 mit dem CO<sub>2</sub>-Laser vaporisiert (LX-20 SP Nova-



Abb. 3 PVL im Vestibulum des vierten Quadranten und retromolar.  
Fig. 3 LVP dans le vestibule et la région rétromolaire du 4<sup>e</sup> quadrant.

Pulse, Fa. OpusDent, Santa Clara, USA). Dabei wurden bei vier Watt und kontinuierlichem Impuls die obersten Epithelschichten abgetragen.

Im Februar 1999 wurde an der Innenwange rechts biopsiert. Auch an dieser Lokalisation wurde histopathologisch eine Hyperkeratose und geringe Akanthose des Plattenepithels diagnostiziert. Entzündliche Veränderungen oder eine Epitheldysplasie konnten in diesem Biopsat nicht beobachtet werden.

Wegen eines Rezidives an der Innenwange rechts wurde ein halbes Jahr später eine Tiefziehschiene zum Schutz der Innenwangen vor mechanischer Beanspruchung durch die Zähne hergestellt. Diese Schiene trug die Patientin während 24 Stunden ausgenommen während der Mahlzeiten. Knapp drei Monate später konnte allerdings durch diese Massnahme keine Verbesserung der Situation festgestellt werden.

Im Januar 2000 wurde wegen einer Sekundärkaries Zahn 47 extrahiert und die Goldkrone des Zahnes 46 entfernt. Bereits zwei Wochen später war die Leukoplakie im rechten Unterkiefer eindeutig rückläufig. Einen Monat später wurde in der Mundschleimhautkontroll-Sprechstunde ein gut abgegrenzter weisser Bezirk lingual regio 48 entdeckt. Dieser wurde exzidiert und in derselben Sitzung der retinierte Zahn 48 (Abb. 4) operativ entfernt, da von diesem ausgehend sich eine Fistel ins Zentrum der leukoplakischen Veränderung gebildet hatte.

Die histopathologische Untersuchung ergab ein zentral exulzeriertes Plattenepithelfragment mit ausgeprägter Akanthose und



Abb. 1 PVL an der Gingiva regio 11–16.  
Fig. 1 LVP sur la gencive de la région 11–16.



Abb. 2 PVL an der Gingiva regio 41–46.  
Fig. 2 LVP sur la gencive de la région 41–46.



Abb. 4 Die Panoramaschichtaufnahme zeigt den vollständig retinierten Zahn 48, der wegen einer Fistelbildung ins Zentrum der Leukoplakie operativ entfernt werden musste.

Fig. 4 L'OPG montre la 48 complètement enclavée qui a été avulsée chirurgicalement en raison de la présence d'une fistule communiquant avec le centre de la lésion leukoplakique.

Hyperkeratose. Zudem wies das Biopsat eine mittelschwere floride chronische Entzündung, jedoch keine Epitheldysplasie auf. Trotz Ausschaltens dieses möglichen Reizes wies die Patientin bei der Kontrolle drei Wochen postoperativ ein Rezidiv retro-molar rechts auf.

Die Schleimhautsituation blieb danach bis zum Oktober 2001 stabil. Dann wurde wegen auffälliger Veränderungen regio 12/13 eine Exzisionsbiopsie entnommen (Abb. 5–7). Pathohistologisch konnten am Biopsat keine Malignitätszeichen festgestellt werden (Abb. 8).

Im Januar 2002 war regio 12/13 ein geringes Rezidiv zu sehen, das sich bis im Mai 2002 weiter gegen distal ausbreitete und deswegen mit dem CO<sub>2</sub>-Laser vaporisiert wurde.

Im Oktober 2002 wurde im Rachen rechts eine leukoplakische Veränderung mit rötlicher Komponente entdeckt. Der Verdacht einer Erythroleukoplakie am rechten Arcus palatoglossus wurde nicht bestätigt.

Im September 2004 wurden im rechten Oberkiefer wegen eines Rezidives regio 13/14 (Abb. 9) zwei Biopsien entnommen. In beiden Biopsaten fanden sich allerdings keine sichereren Hinweise für eine Dysplasie oder einen malignen Prozess (Abb. 10).



Abb. 5 Rezidiv regio 12/13.

Fig. 5 Récidive dans la région 12/13.



Abb. 6 Exzision des Befundes mit dem CO<sub>2</sub>-Laser.

Fig. 6 Excision de la lésion par le laser au CO<sub>2</sub>.



Abb. 7 Vaporisation der Entnahmestelle mit dem CO<sub>2</sub>-Laser.

Fig. 7 Vaporisation du site de prélèvement par le laser au CO<sub>2</sub>.

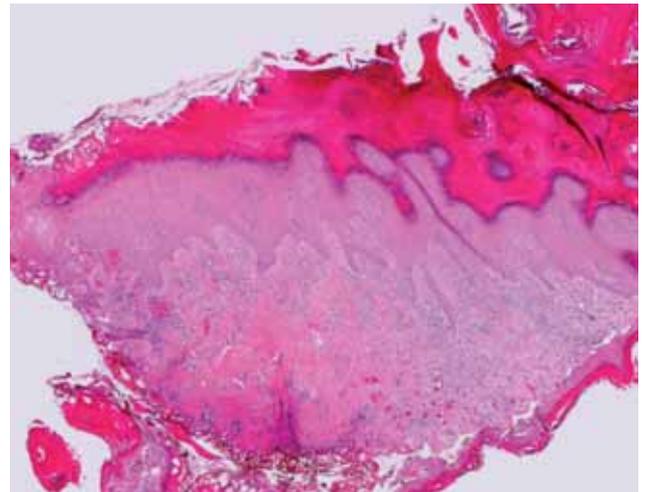


Abb. 8 Histologisches Bild aus regio 12/13. Hochgradig akantothische und hyperkeratotische plattenepitheliale Schleimhaut mit hochgradiger chronischer Entzündung ohne Malignitätszeichen (HE, x2.5).

Fig. 8 Coupe histologique de la biopsie région 12/13. La muqueuse épidermoïde présente une acanthose et hyperkératose marquées avec une inflammation chronique importante sans signes de malignité (HE, x2.5).

Bei der Kontrolle im Juli 2005 musste ein Rezidiv an der Gingiva des ersten Quadranten und eine weitere Ausbreitung der PVL festgestellt werden (Abb. 11). Gleichzeitig zeigten sich ausge-dehnte neue Befunde am Zungenrand/-unterseite rechts (Abb. 12) und lingual regio 45/46, die sich gegen den Mundboden auszu-dehnen schienen.

## Diskussion

Das Krankheitsbild der proliferativen verrukösen Leukoplakie wurde in der Literatur bisher selten beschrieben. Grössere Gruppen von Patienten mit PVL wurden lediglich von HANSEN et al. (1985) (n=30), SILVERMAN & GORSKY (1997) (n=54) und FEMIANO



Abb. 9 Rezidiv mit erythematöser Komponente regio 13/14.

Fig. 9 Récidive avec composante érythémateuse dans la région 13/14.



Abb. 11 Rezidiv regio 13/14, das sich gegen distal ausdehnt und apikal erythematöse Zonen aufweist.

Fig. 11 Récidive dans la région 13/14, avec progression en direction distale et zones érythémateuses dans la région apicale.

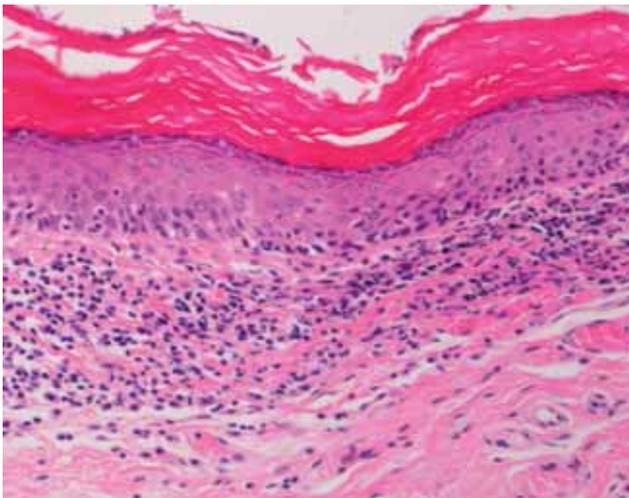


Abb. 10 Histopathologisches Bild aus regio 13/14. Hyperkeratose und lichenoider Entzündung ohne sicheren Hinweis für eine Dysplasie und herdförmige Hyperparakeratose. Ausgeprägte reaktive Kernatypien erkennbar (HE, x20).

Fig. 10 Coupe histologique de la région 13/14. Hyperkératose et inflammation lichénoïde. Inflammation sans indice certain de dysplasie et hyperparakératose en foyers. A noter les atypies réactives des noyaux cellulaires (HE, x20).

et al. (2001) (n=50) beschrieben. Weniger Fälle stellten KAHN et al. (1994) (n=4), ZAKRZEWSKA et al. (1996) (n=10) und REICHART & PHILIPSEN (2003) (n=5) vor.

Obwohl die PVL als einfache Hyperkeratose beginnt, lassen das Auftreten einer verrukösen Hyperplasie, verschiedene Dysplastestufen und die Entwicklung in ein verruköses, konventionelles oder papilläres Plattenepithelkarzinom nachträglich an eine PVL denken (BATSAKIS et al. 1999).

Die Charakteristika der PVL, wie sie von HANSEN et al. (1985) beschrieben – und von GHAZALI et al. (2003) übersichtlich dargestellt – wurden, gelten als unverändert. Die Erkrankung tritt gehäuft in höherem Lebensalter auf (REICHART & PHILIPSEN 2003) – das durchschnittliche Lebensalter von Patienten mit PVL bei



Abb. 12 Neubefund der PVL am Zungenrand/-unterseite rechts mit weissen verrukösen und roten erythematösen Anteilen.

Fig. 12 Nouvelle lésion de LVP sur le bord/face ventrale de la langue avec des éléments verruqueux blanchâtres et érythémateux.

der Erstbeobachtung oder Erstbiopsie liegt in der 7. Lebensdekade – und betrifft zu 80% Frauen und zu 20% Männer (BAGAN et al. 2003). Gemäss SILVERMAN & GORSKY (1997) fanden sich die Befunde am häufigsten an folgenden Lokalisationen: Wangenschleimhaut (57%), Gingiva und Zunge (je 54%), Mundboden (41%), Gaumen (38%) und Lippen (17%).

In der Arbeit von BAGAN et al. (2003) war die Gingiva im Unterkiefer (86,7%) am häufigsten betroffen, gefolgt von der Gingiva im Oberkiefer (76,7%), rechter und linker Innenwange (je 56,7%), hartem Gaumen (50%), Zungenunterseite (43,3%), Zungenrücken (40%), Unterlippenmukosa (26,7%), Oberlippenmukosa (23,3%) und dem weichen Gaumen (13,3%). Da Mehrfachlokalisationen für die Erkrankung typisch sind, ergeben sich insgesamt über 100%.

Die von uns vorgestellte Patientin war bei der Ersterkennung einer PVL 73 Jahre alt. Bei ihr waren Gingiva und Innenwange/Vestibulum, sieben Jahre später auch die Zungenunterseite betroffen, was mit den oben erwähnten Angaben im Einklang steht. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Entwicklung einer PVL bereits zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt mit einer Hyperkeratose begann und diese noch nicht im Zusammenhang mit einer PVL gesehen wurde.

FETTIG et al. (2000) bezeichneten die proliferative verruköse Leukoplakie der Gingiva als Untergruppe der PVL. Sie wurde als

Tab. I Auflistung der Interventionen und histopathologischen Untersuchungen

Zeitpunkt	Lokalisation	Klinische Verdachtsdiagnosen	Intervention	Histopathologisches Resultat
<b>Nov. 98</b>	1. Quadrant (Gingiva)	PVL	Exzision (Skalpelli)	papillomatöse Akanthose, ausgeprägte Hyperparakeratose, chron. Entzündung; vereinbar mit PVL
	4. Quadrant (Gingiva, retromolarer, Vestibulum/Wange)	PVL/Leukoplakie	Fotodokumentation	keine
<b>Feb. 99</b>	1. Quadrant (Gingiva)	Rezidiv PVL	Vaporisation (CO <sub>2</sub> -Laser)	keine
	4. Quadrant (Gingiva)	PVL	Vaporisation (CO <sub>2</sub> -Laser)	keine
	4. Quadrant (Wange)	Leukoplakie	Biopsie (CO <sub>2</sub> -Laser)	Hyperparakeratose, Akanthose, keine Dysplasie, keine Entzündung
<b>Aug. 99</b>	4. Quadrant (Wange)	Rezidiv PVL	Tiefziehschiene (3 Monate)	keine
<b>Jan. 00</b>	4. Quadrant (Wange)	Leukoplakie	Extraktion 47 (Karies), Entfernung Goldkrone 46	keine
<b>Feb. 00</b>	Neu: 4. Quadrant (retromolar lingual)	Leukoplakie	Operative Entfernung retinierter Zahn 48 und Exzision (Skalpelli)	ausgeprägte Akanthose, Hyperkeratose, zentral ulzerierend, chron. Entzündung, keine Dysplasie
<b>Okt. 01</b>	1. Quadrant (Gingiva)	Rezidiv PVL	Exzision (Skalpelli)	hochgradige Akanthose und Hyperkeratose, hochgradige Entzündung, kein Karzinomnachweis
<b>Jan. 02</b>	1. Quadrant (Gingiva)	Rezidiv und Ausbreitung PVL	Vaporisation (CO <sub>2</sub> -Laser)	keine
<b>Okt. 02</b>	Neu: Arcus palatoglossus rechts	Erythroleukoplakie	Panendoskopie (unauffällig)	keine
<b>Sept. 04</b>	1. Quadrant (Gingiva)	Rezidiv PVL	2 Biopsien (Skalpelli)	Hyperparakeratose, chron. erosive Entzündung mit pseudoepithelialer Hyperplasie; kein sicherer Hinweis für Dysplasie/Malignität
<b>Juli 05</b>	1. Quadrant (Gingiva)	Rezidiv PVL	Fotodokumentation	
	Neu: Zungenrand/-unterseite rechts	PVL	Fotodokumentation; Exzision geplant	
	4. Quadrant (lingual)	Rezidiv Leukoplakie	Fotodokumentation	

solitärer, rezidivierender, progressiv wachsender weisser Fleck beschrieben, der sich zu einer verrukösen Form entwickelt, deren Verlauf schwierig vorauszu sehen ist und der das Risiko zur Entwicklung eines oralen Plattenepithelkarzinoms darstellt. Gemäss den Autoren können sowohl die freie wie auch die angewachsene Gingiva im bukkalen, lingualen und interdentalen Bereich davon betroffen sein. Auch eine Ausbreitung in das angrenzende Gewebe ist möglich.

Die Ätiologie der PVL ist immer noch unklar. Diskutiert wird eine Beteiligung des humanen Papillomavirus (HPV) (MURRAH & BATSAKIS 1994, PALEFSKY et al. 1995). Das HPV hat ein starkes onkogenes Potenzial und wird mit einigen (oralen) Karzinomen in Verbindung gebracht (YEUDALL 1992). Die Arbeit von OSTWALD et al. (2003) konnte zeigen, dass das Hochrisiko-HPV 16/18 die Karzinogenese beeinflusst, denn 34% der oralen Karzinome, 16,7% der oralen Leukoplakien und cheilitischen Läsionen sowie 9,2% der Lichen plani wiesen HPV 16/18 auf. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen MILLER & JOHNSTONE (2000) in ihrer Metaanalyse: Währenddessen die normale Mukosa zu 10% HPV-positiv war, steigerte sich mit zunehmender Entwicklung eines malignen Prozesses der Anteil von HPV. Bei der Leukoplakie betrug er 22,2%, bei der intraepithelialen Neoplasie (Dysplasie, Carcinoma in situ) 26,2%, beim verrukösen Karzinom 29,5% und beim oralen Plattenepithelkarzinom 46,5%. GOPALAKRISHNAN et al. (1997) sahen keinen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms aus einer PVL und der Inaktivierung von p53 durch eine HPV 16/18-Infektion. CAMPISI

et al. (2004) konnten hingegen keinen Nachweis erbringen, dass HPV 16/18 bei der Pathogenese der PVL eine Rolle spielt, der Anteil beider Typen war bei der oralen Leukoplakie und der PVL etwa gleich.

In der vorliegenden Arbeit wurde keine HPV-Typisierung oder -Quantifizierung vorgenommen.

Gemäss SILVERMAN & GORSKY (1997) scheint Tabak eine untergeordnete Rolle als auslösender Faktor einer PVL zu spielen. Lediglich knapp ein Drittel der betroffenen Patienten rauchte. Bei BAGAN et al. (2003) betrug der Anteil der Raucher, die an einer PVL erkrankten, 23,3%. Ganz im Gegensatz dazu ist erwiesen, dass Rauchen die Entstehung von prämaligen Läsionen (z. B. orale Leukoplakie) und Mundhöhlenkrebs fördert (GARCIA-POLA et al. 2002, JAINKITTIVONG et al. 2002, HASHIBE et al. 2003). Die Diagnosefindung erfolgte gemäss FETTING et al. (2000) aufgrund der Kombination des klinischen und mikroskopischen Befundes. KAHN et al. (1994) postulierten die zytometrische Analyse als Mittel zur Früherkennung einer PVL. Die Autoren konnten anhand von vier betroffenen Patienten zeigen, dass durch diese Methode aneuploide Zellpopulationen bereits zu Beginn der Erkrankung festgestellt werden konnten, was die Therapie entsprechend aggressiver gestalten und somit die Prognose für den Patienten begünstigen würde.

Als Differenzialdiagnose zur PVL kommt eine verruköse Leukoplakie in Frage. Sie unterscheidet sich von einer PVL, indem sie sich nicht multifokal ausbreitet. Die PVL muss auch von einer verrukösen Hyperplasie abgegrenzt werden, die gewisse Epithel-

proliferationen im mikroskopischen Bereich und keine Klinik beschreiben soll (HANSEN et al. 1985). BATSAKIS et al. (1982) betrachteten die verruköse Hyperplasie als Frühstadium eines verrukösen Karzinoms.

HANSEN et al. (1985) waren der Ansicht, dass das verruköse Karzinom im Gegensatz zur PVL solitär auftritt, v.a. wenn es mit Rauchen assoziiert war. Das verruköse Karzinom wächst klinisch deutlich exophytisch, ist aber nicht invasiv und zeigt histologisch eine intakte Basalmembran mit keiner oder geringer Dysplasie. Das Plattenepithelkarzinom hingegen wächst lokal invasiv und destruierend und metastasiert (SAPP et al. 1997, MARX & STERN 2003).

Andere papilläre Erkrankungen wie die Verruca vulgaris (HPV), das Molluscum contagiosum (Poxvirus) oder das Condyloma acuminatum (HPV) stehen eindeutig im Zusammenhang mit einer Virusinfektion (HANSEN et al. 1985).

Als Differenzialdiagnose zum Befund in der Innenwange/Vestibulum rechts könnte eine orale lichenoidale Läsion (OLL) aufgrund der klinischen Verbesserung in diesem Bereich bei der Entfernung des Zahnes 47 und der Goldkrone 46 in Betracht gezogen werden. Gegen eine OLL spricht die histopathologische Untersuchung eines Biopsates, das ein Jahr zuvor aus der Innenwange rechts entnommen wurde und das keinerlei Anzeichen eines entzündlichen Prozesses aufwies, was charakteristisch für eine OLL wäre.

Zur Abklärung dieser Differenzialdiagnose könnte eine Splittertestanalyse der Goldkrone oder ein Epikutantest hilfreich sein. Bisher scheint keine Therapieart zur Behandlung der PVL effektiv zu sein. Bei BAGAN et al. (2003) kam es in 86,7% der Fälle trotz Exzision des Befundes mittels Skalpell und/oder CO<sub>2</sub>-Laser zu einem Rezidiv, und bei 83,3% der Patienten entwickelte sich eine weitere Läsion. Auch bei SCHÖLCH et al. (1999) betrug die Rezidivrate nach der Therapie der PVL mit einem CO<sub>2</sub>-Laser und/oder Nd:YAG-Laser 83%. Weder die Entfernung der Läsion mittels Skalpell noch Laser scheinen als Therapie wegen des immer wieder auftretenden Rezidives geeignet (FETTIG et al. 2000). Die Autoren schlagen deswegen eine Blockresektion des betroffenen Alveolarkammabschnitts als kurative Massnahme vor. FEMIANO et al. (2001) konnten nach chirurgischer Therapie in Kombination mit einer antiviralen Therapie (Methisoprinol) weniger Rezidive nachweisen bei einer PVL mit HPV-positivem Nachweis, da Methisoprinol die virale Replikation unterdrückt und antivirale zellvermittelnde Reaktionen stimuliert. ZAKRZEWSKA et al. (1996) empfahlen eine möglichst frühzeitige aggressive Durchführung der Behandlung mittels Chirurgie, CO<sub>2</sub>-Laser oder Fotodynamik, wobei die Autoren bei Letzterer ein grosses Potenzial für die Zukunft sehen, da mit dieser Art der Therapie simultan mehrere Areale mit relativ geringer Morbidität und ohne Narbenbildung behandelt werden können. Der Einsatz der postoperativ durchgeführten Radiotherapie brachte keinen Erfolg (SILVERMAN & GORSKY 1997, BATSAKIS et al. 1999). Der Einsatz des CO<sub>2</sub>-Lasers bei der vorgestellten Patientin hat möglicherweise die Rezidivrate für eine gewisse Zeit verlangsamt. Die Ausbreitung der PVL ging trotzdem weiter.

Auch ein möglicher Nutzen der Therapie mit Retinoiden wird diskutiert. Erwiesen ist, dass Vitamin A eine entscheidende Rolle in der Regulation der Differenzierung und Proliferation der Epithelialzellen spielt (SANKARANARAYANAN et al. 1997). GORSKY & EPSTEIN (2002) postulierten, dass bei einem Vitamin-A-Defizit die Wahrscheinlichkeit einer Karzinogenese erhöht sei – allerdings wurde lediglich der Nutzen bei der oralen Leukoplakie und nicht bei der PVL im Speziellen untersucht.

Das Aggressivitätspotenzial der PVL besteht sowohl wegen der starken Neigung zum Rezidiv, v.a. aber auch wegen der erhöh-

ten Inzidenz zur Bildung eines Karzinoms (BATSAKIS et al. 1999). Bei BAGAN et al. (2003) entwickelten über einen mittleren Zeitraum von 4,7 Jahren 26,7% der Patienten ein verruköses Karzinom und 63,3% ein Plattenepithelkarzinom. Bei SILVERMAN & GORSKY (1997) war der mittlere Beobachtungszeitraum mit 7,7 Jahren länger, und auch da kam es in 70,3% der Fälle zur Bildung eines Plattenepithelkarzinoms. Einige Autoren fanden sogar eine Transformationsrate von 100% (ZAKRZEWSKA et al. 1996).

BAGAN et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie, wie viele verschiedene Plattenepithelkarzinome aus einer PVL entstehen können. 63% der 19 Patienten mit einer PVL entwickelten ein Plattenepithelkarzinom, bei 52% kam es innerhalb von 19 Monaten sogar mindestens zu einem Zweitumor. Die mittlere Beobachtungsdauer war 68 Monate. Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre. Es waren zu 90% Frauen und zu 20% Raucher betroffen. Bei sämtlichen Patienten mit PVL war die Gingiva und bei 80% der Gaumen betroffen. Die häufigste Lokalisation eines Plattenepithelkarzinoms war wiederum die Gingiva und der Gaumen, zu 80% waren beide Regionen betroffen.

Glücklicherweise konnte bei der vorgestellten Patientin (noch) keine maligne Transformation histopathologisch bewiesen werden. Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Fälle ist allerdings in absehbarer Zeit damit zu rechnen. Wegen des rezidivierenden Verlaufs der PVL und des sehr hohen Risikos einer Transformation in ein Plattenepithelkarzinom ist eine engmaschige Betreuung der Patienten unabdingbar, wobei die gesamte Mundhöhle auf der Suche nach Veränderungen oder neuen Befunden abgesucht werden sollte. Da immer noch Unklarheit über die optimalsten Behandlungsmodalitäten herrscht, sollte bei geringstem Verdacht auf eine PVL möglichst frühzeitig aggressiv therapiert werden.

Häufig muss die Erstdiagnose eines scheinbar harmlosen Befundes im Laufe der Beobachtungszeit aufgrund des veränderten klinischen Erscheinungsbildes, zusätzlicher histopathologischer Befunde oder des (Nicht)Ansprechens auf eine Therapieart revidiert werden. Da die mikroskopische Interpretation sich immer auf die Angaben des Kliniklers stützt, sollte das klinische Erscheinungsbild und die klinische Entwicklung dem Pathologen genauestens beschrieben werden. Falls sich das klinische Erscheinungsbild verändert, sollte diese Tatsache dem untersuchenden Histologen mitgeteilt und erneut eine Biopsie durchgeführt werden.

## Verdankung

Für die histologischen Bilder möchten wir Herrn Prof. Dr. G. Jundt vom Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel herzlich danken.

## Abstract

Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a seldom form of oral leukoplakia (OL) with high transformation tendency. It starts as a bold hyperkeratosis changing into an exophytic verrucous form spreading in the oral cavity. The clinical diagnosis therefore is a retrospective one.

## Literaturverzeichnis

BAGAN J V, JIMENEZ Y, SANCHIS J M, POVEDA R, MILIAN M A, MURILLO J, SCULLY C: Proliferative verrucous leukoplakia: High incidence of gingival squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 32: 379–382 (2003)

- BAGAN JV, MURILLO J, POVEDA R, GARVALDA C, JIMENEZ Y, SCULLY C: Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations or oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol* 40: 440–443 (2004)
- BATSAKIS J, HYBELS R, CRISSMAN J D, RICE D H: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. *Head Neck Surg* 5: 29–38 (1982)
- BATSAKIS J, SUAREZ P, EL-NAGGAR A K: Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 35: 354–359 (1999)
- CAMPISI G, GIOVANNELLI L, AMMATUNA P, CAPRA G, COLELLA G, DI LIBERTO C, GANDOLFO S, PENTENERO M, CARROZZO M, SERPICO R, D'ANGELO M: Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 40: 835–840 (2004)
- FETTIG A, POGREL M A, SILVERMAN S JR, BRAMANTI T E, DA COSTA M, REGEZI J A: Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 723–730 (2000)
- FEMIANO F, GOMBOS F, SCULLY C: Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 318–322 (2001)
- GARCIA-POLA VALLEJO M J, MARTINEZ DIAZ-CANEL A I, GARCIA MARTIN J M, GONZALEZ-GARCIA M: Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 277–285 (2002)
- GHAZALI N, BAKRI M M, ZAIN R B: Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J Oral Pathol Med* 32: 383–392 (2003)
- GOPALAKRISHNAN R, WEGHORST C M, LEHMAN T A, CALVERT R J, BIJUR G, SABOURIN C L K, MALLERY S R, SCHULLER D E, STONER G D: Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83: 471–477 (1997)
- GORSKY M, EPSTEIN J B: The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. *Cancer* 95: 1258–1264 (2002)
- HANSEN L S, OLSON J A, SILVERMAN S JR: Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60: 285–298 (1985)
- HASHIBE M, JACOB B J, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, ZHANG Z F: Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 39: 664–671 (2003)
- JAINKITTIVONG A, ANEKSUK V, LANGLAIS R P: Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Diseases* 8: 218–223 (2002)
- KAHN M, DOCKTER M E, HERMANN-PETRIN J M: Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 469–475 (1994)
- MARX R E, STERN D: Oral and maxillofacial pathology. A rationale for diagnosis and treatment. Quintessence, Chicago, pp 319–321 (2003)
- MILLER C S, JOHNSTONE B M: Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis 1982–1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 723–730 (2000)
- MURRAH V A, BATSAKIS J G: Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 660–663 (1994)
- OSTWALD C, RUTSATZ K, SCHWEDER J, SCHMIDT W, GUNDLACH K, BARTEN M: Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol* 192: 145–148 (2003)
- PALEFSKY J M, SILVERMAN S JR, ABDEL-SALAAM M, DANIELS T E, GREENSPAN J S: Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 24: 193–197 (1995)
- REICHART P A, PHILIPSEN H P: Proliferative verruköse Leukoplakie. Bericht über 5 Fälle. *Mund Kiefer GesichtsChir* 7: 164–170 (2003)
- SANKARANARAYANAN R, MATHEW B, VARGHESE C, SUDHAKARAN P R, MENON V, JAYADEEP A, NAIR M K, MATHEWS C, MAHALINGAM T R: Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol* 33: 231–236 (1997)
- SAPP J P, EVERSOLE L R, WYSOCKI G P: Contemporary oral and maxillofacial pathology. Mosby, St. Louis, pp 182–183 (1997)
- SCHOELCH M L, SEKANDARI N, REGEZI J A, SILVERMAN S JR: Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 109: 949–953 (1999)
- SILVERMAN S, GORSKY M: Proliferative verrucous leukoplakia. A follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84: 154–157 (1997)
- YEUDALL W A: Human papillomaviruses and oral neoplasia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28: 61–66 (1992)
- ZAKRZEWSKA J M, LOPES V, SPEIGHT P, HOPPER C: Proliferative verrucous leukoplakia. A report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82: 396–401 (1996)