

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Publisher Herausgeber Editeur

Schweizerische Zahnärzte-
Gesellschaft SSO
Société Suisse
d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Editor-in-chief Chefredaktor Rédacteur en chef

Adrian Lussi, Bern

Editors Redaktoren Rédacteurs

Urs Belser, Genève
Andreas Filippi, Basel
Rudolf Gmür, Zürich

Assistant Editors Redaktions-Assistenten Rédacteurs assistants

Brigitte Zimmerli, Bern
Klaus Neuhaus, Bern

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion

Prof. Adrian Lussi
Klinik für Zahnerhaltung,
Präventiv- und Kinder-
zahnmedizin
Freiburgstr. 7, 3010 Bern

Advisory board Gutachtergremium Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M.M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
W. Buchalla, Zürich
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettl, Zürich
G. Eyrich, Zürich
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, 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
H. Lüthy, Neuchâtel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J. Meyer, Basel
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
T. Mitsiadis, Zürich
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich

T. Peltomäki, Zürich
M. Perrier, Lausanne
Ch. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P.R. Schmidlin, Zürich
P. Schüpbach, Horgen
J. Türp, Basel
H. van Waas, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
T. Waltimo, Basel
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
M. Zehnder, Zürich
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

VALÉRIE G. A. SUTER¹
RETO MORGER¹
HANS JÖRG ALTERMATT²
PETER SPIELER³
MICHAEL M. BORNSTEIN¹

¹ Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
² Pathologie Länggasse, Bern
³ Institut für Pathologie/Abteilung für Zytodiagnostik, Kantonsspital St. Gallen

Korrespondenzadresse

Dr. med. dent.

Michael M. Bornstein, OA
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
Tel. 031 632 25 45/66
Fax 031 632 98 84
E-Mail:
michael.bornstein@zmk.unibe.ch
Schweiz Monatsschr Zahnmed 118:
390–397 (2008)
Zur Veröffentlichung angenommen:
28. Februar 2008

Erythroplakie und Erythroleukoplakie: Rote und rot-weiße Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut

Teil 1: Epidemiologie, Ätiologie, Histopathologie und Differenzialdiagnose

Schlüsselwörter: Erythroplakie, Erythroleukoplakie, epitheliale Präkursorläsionen, präkanzeröse Läsionen, nicht-homogene Leukoplakie, speckled Leukoplakia

Zusammenfassung Die orale Erythroplakie (OE) und die orale Erythroleukoplakie (OEL) sind Arbeitsdiagnosen, welche gestellt werden, nachdem bei der klinischen Untersuchung die entsprechende Mundschleimhautveränderung keiner anderen roten bzw. rot-weißen Läsion zugeordnet werden kann. Um eine OE oder OEL als solche bei der Ausschlussdiagnostik zu erkennen, braucht es daher gute differenzialdiagnostische Kenntnisse. Im vorliegenden ersten Teil einer zwei-

teiligen Übersichtsarbeit werden anhand der aktuellen Literatur ätiologische Faktoren, epidemiologische Daten, mögliche Differenzialdiagnosen und die histopathologischen Charakteristika der OE und OEL präsentiert und diskutiert. Die histopathologische Untersuchung dieser Präkursorläsionen ist obligat und gibt Aufschluss über den allfällig vorhandenen Dysplasiegrad, was bei der Therapieplanung ein bestimmender Faktor ist.

Einleitung und Definition

Rote Läsionen der Mundhöhlenschleimhaut wurden in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts als *Erythroplasia of Queyrat* (WILLIAMSSON 1964) oder *Bowen's disease of the mouth* (GORLIN 1950) bezeichnet, analog den scharf begrenzten, glänzend roten präkanzerösen Läsionen an der Glans penis. Später trat analog dem Begriff «Leukoplakie», wörtlich übersetzt «weisser Fleck», der Begriff Erythroplakie (= «roter Fleck») in der Literatur auf. SHEAR (1972) schlug dabei eine Klassifikation vor, welche die «homogene Erythroplakie» von den rot-weiss gemischten Schleimhautläsionen unterschied. Schon damals wurde darauf hingewiesen, bei diesen rein klinisch diagnostizierten Krankheitsbildern jeweils Biopsien zu entnehmen, um die Diagnose zu sichern bzw. Dysplasien auszuschliessen. Entzündlich bedingte rote Läsionen wurden damals auch noch bei den Erythroplakien eingeordnet. Die rot-weiss gemischten Läsionen wurden von PINDBORG ET AL. (1963) als «speckled type Leukoplakia» beschrieben.

Verschiedene Begriffe und Definitionen in der Literatur machten Vergleiche immer schwieriger, worauf 1978 entsprechend der oralen Leukoplakie (OL) auch die orale Erythropla-

kie (OE) wie folgt definiert wurde: «Der Begriff Erythroplakie wird analog dem Begriff Leukoplakie benutzt und bezeichnet Läsionen der Mundschleimhaut, welche sich als glänzend rote, samtige Plaques präsentieren, welche klinisch oder pathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden können.» (WHO 1978). An Symposien in Malmö 1983 und Uppsala 1994 (AXÉLL ET AL. 1996), bei denen sich eine internationale Gruppe, bestehend aus Epidemiologen, Klinikern und Pathologen, speziell mit stomatologischen Läsionen und deren präkanzerösen Eigenschaften auseinandersetzte, wurde die Definition der OE folgendermassen überarbeitet: «Der Begriff Erythroplakie wird analog zum Begriff Leukoplakie benutzt, um Läsionen der Mundschleimhaut zu bezeichnen, welche sich als rote Areale präsentieren und die als keine andere Läsion diagnostiziert werden können.»

Die gemischt rot-weiße Läsion wird als orale Erythroleukoplakie (OEL) bezeichnet und den nicht-homogenen Leukoplakien zugeordnet, welche wie folgt definiert wurden: «Eine prädominant weisse oder weiss-rote Läsion (= erythroleukoplakia), welche unregelmässig, flach, nodulär oder exophytisch sein kann. Die nodulären Läsionen haben leichte Erhebungen, runde, rote und/oder weisse Auswüchse und die exophytischen

Läsionen haben unregelmässige stumpfe oder scharfe Vorsprünge.» Die OE und OEL zählen als *präkanzeröse Läsionen*, definiert als «morphologisch verändertes Gewebe, in welchem Krebs häufiger auftritt als im entsprechenden, normal erscheinenden Gewebe» (AXÉLL ET AL. 1996). Gemäss der heutigen, aktuellen WHO-Klassifikation gehören die OE und OEL zu den *epithelialen Präkursorläsionen* (GALE ET AL. 2005).

Ziel der vorliegenden zweiteiligen Übersichtsarbeit ist es, anhand der aktuellen Literatur epidemiologische Daten, ätiologische Faktoren, die Pathogenese, die Therapie, die Rezidivneigung und die Transformationsrate der OE und OEL zu präsentieren und zu diskutieren. Als Suchstrategie wurden die Suchwörter «(oral erythroplakia) AND/OR (oral erythroleukoplakia) AND/OR (speckled leukoplakia)» im PubMed (URL: www.pubmed.gov) ohne Einschränkung durch das Publikationsdatum eingegeben, und in der Cochrane Library (URL: www.cochrane.org) wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema gesucht. Eine Handsuche der Fachzeitschriften «Journal of Oral Pathology & Medicine» (ab 1989), «Oral Diseases» (ab 1995) und der «Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie» (ab 1997) komplettierte die Literatursuche. In der vorliegenden Literaturübersicht soll speziell auf die histopathologische Untersuchung dieser Läsionen und auf den aktuellen Stand und die Bedeutung der Zytodiagnostik eingegangen werden. Da es sich bei der OE und der OEL um klinische Arbeitsdiagnosen handelt, welche durch Ausschluss anderer Läsionen entstehen, werden differenzialdiagnostische Aspekte ebenso ausführlich beschrieben. Auch der mögliche Einfluss von infektiösen Agentien wie *Candida albicans* oder humaner Papillomaviren (HPV) als Kofaktoren bei der Genese und malignen Transformation soll kritisch beleuchtet werden.

Epidemiologische Daten und ätiologische Faktoren

Trotz Versuch der World Health Organisation zur Standardisierung epidemiologischer Studien betreffend «oralen Läsionen» (WHO 1980) ist eine Aussage über die Prävalenz der OE aufgrund einer grossen Varianz im Studiendesign (unterschiedliche Patientenpopulationen, unterschiedliche Klassifikationssysteme etc.) nur begrenzt möglich. In klassischen epidemiologischen Studien zur Verteilung oraler Läsionen in einer repräsentativen Population wurde die Prävalenz der OE gar nicht erst berücksichtigt (AXÉLL 1976, BOUQUOT 1986).

Die meisten epidemiologischen Daten der OE kommen aus dem süd- und südostasiatischen Raum. Je nach geografischer Region und untersuchten Populationen variierte die Prävalenz der OE zwischen 0,02% und 1,95% in der entsprechenden Bevölkerung (HASHIBE ET AL. 2000, ZAIN ET AL. 1997, CHUNG ET AL. 2005).

In einer repräsentativen randomisierten Studie in Südindien wurden 47 773 Probanden mit einem Alter über 35 Jahren untersucht. Dabei wurde eine Prävalenz der OE von 0,02% eruiert, d. h. insgesamt 100 Fälle auf alle 47 773 eingeschlossenen Probanden (HASHIBE ET AL. 2000). In einer nationalen epidemiologischen Studie zur Erfassung der Prävalenz der oralen Läsionen in Malaysia konnte 1993/94 ebenfalls eine Prävalenz der OE von 0,02% gezeigt werden (ZAIN ET AL. 1997). In Taiwan wurden 1075 Probanden, die älter waren als 15 Jahre, auf orale Präkanzerosen untersucht, wobei eine Prävalenz der OE von 1,95% (1075 Probanden/21 OE) nachgewiesen wurde. Die hohe Prävalenz innerhalb dieser Population wurde auf ein ausgesprochen hohes Vorkommen von Risikofaktoren (Zigarettenkonsum: 44,44%; Alkoholkonsum: 34,22%, Betelnuss: 14,45%) zurückgeführt (CHUNG ET AL. 2005).

Aus anderen geografischen Regionen gibt es nur wenige Studien und daher keine verlässlichen Daten. In einer randomisierten epidemiologischen Studie aus dem ostdeutschen Bundesland Mecklenburg-Vorpommern (6267 Probanden zwischen 20 und 81 Jahren) zur Untersuchung der oralen Gesundheit der Bevölkerung wurde eine Prävalenz der OE von 0,02% eruiert (SPLIETH ET AL. 2007). SHULMAN und Mitarbeiter (2004) untersuchten anlässlich der «Third National Health and Nutrition Examination Survey» in den Jahren 1988 bis 1994 insgesamt 17 235 amerikanische Probanden auf ihre orale Gesundheit und fanden insgesamt einen einzigen Fall mit OE. Bedauerlicherweise erfolgte die Ausschlussdiagnose OE in den oben genannten Studien nur aufgrund einer klinischen Inspektion, ohne histopathologische Untersuchung.

Kritisch betrachtet dürfte die Prävalenz der OE in Studien ohne histopathologische Verifizierung der klinischen Verdachtsdiagnose OE generell höher eingestuft werden, als es das effektive Vorkommen der OE tatsächlich ist. Ein Grund dafür ist, dass klinisch die OE differenzialdiagnostisch ohne Histopathologie nicht von einer «unspezifischen Mucositis» unterschieden werden kann (CHUNG ET AL. 2005). Auch bereits manifeste Plattenepithelkarzinome weisen oft erythroplakische Anteile auf und können ohne Histopathologie übersehen werden.

Basierend auf den wenigen Studien kann somit keine verbindliche Aussage betreffend der Altersverteilung und Geschlechterverteilung vorgenommen werden. Generell wird die OE meistens bei Patienten mittleren Alters bzw. älteren Patienten – bevorzugt um die 6. und 7. Lebensdekade – nachgewiesen, wobei als Prädilektionsstellen für die Entstehung einer OE der weiche Gaumen, der Mundboden und das Planum buccale gelten (SHAFER & WALDRON 1975, LAPHANASUPKUL ET AL. 2007). Betreffend Prävalenzverteilung der OE zwischen Frauen und Männern variieren die Daten in der Literatur zwischen 1:1,15 (SHAFER & WALDRON 1975) und 1:1,04 (HASHIBE ET AL. 2000). Eine erst kürzlich erschienene Studie aus Südtaiwan (n=1075/21 OE) zeigte ein Verhältnis Frauen/Männer von 1:2 (7 Frauen/14 Männer) auf, wobei in dieser Studie die Risikofaktoren (Zigarettenkonsum, Alkoholkonsum, Konsum von smokeless tobacco) bei den Männern signifikant höher war (CHUNG ET AL. 2005).

Tabak und Alkohol gelten als prädisponierende Risikofaktoren für die Entstehung einer OE. In einer kürzlich erschienenen Untersuchungsreihe aus Indien konnte, basierend auf 47 773 untersuchten Probanden, diese positive Korrelation zwischen der OE und dem Konsum von Alkohol bzw. Tabak bestätigt werden (HASHIBE ET AL. 2000, HASHIBE ET AL. 2003, THOMAS ET AL. 2003, JACOB ET AL. 2004). Oben genannte positive Korrelation konnte in einer taiwanesischen Studie ebenfalls bei erythroleukoplakischen Läsionen («speckled lesions») nachgewiesen werden (LEE ET AL. 2006).

Arbeitsdiagnose und Differenzialdiagnose

Die OE und die OEL sind klinische Arbeitsdiagnosen, welche durch Ausschluss anderer roter/rot-weisser Läsionen gestellt werden. Klinische Erfahrung ist deshalb notwendig, um andere rote Mundschleimhautläsionen zu erkennen und diese von der OE und OEL abzugrenzen. Im Zweifelsfall sollte immer eine Biopsie entnommen werden (EPSTEIN ET AL. 2007). Es gibt neben neoplastischen Veränderungen und der eigentlichen OE verschiedene weitere Gründe, weshalb die Mundhöhlenschleimhaut rot erscheinen kann: entzündungsbedingt, durch Atrophie, durch *Erosio*, durch Gefässveränderungen oder eine Kombination dieser Komponenten. In der Folge sollen die

häufigsten Läsionen, an die bei der Ausschlussdiagnostik gedacht werden sollte, kurz beschrieben werden.

Prothesenstomatitis

Gut bekannt und weit verbreitet ist die Prothesenstomatitis, welche klinisch im Bereich der von der Prothese bedeckten Schleimhaut in drei Typen gemäss NEWTON (1962) eingeteilt wird. Der Typ I charakterisiert sich durch entzündlich bedingte rote Flecken um die Ausführungsgänge der palatinal gelegenen Speicheldrüsen (Abb. 1), während beim Typ II eine diffuse Rötung und glatte atrophische Schleimhaut im gesamten Prothesenlager besteht (Abb. 2); beim Typ III zeigt sich eine hyperämische Mukosa mit granulärem und nodulärem Aussehen (Abb. 3). Die Ursache ist wahrscheinlich multifaktoriell. Mikrotraumata und schlechte Prothesenhygiene scheinen eine ursächliche Rolle zu spielen (FENLON ET AL. 1998, BARBEAU ET AL. 2003). Nicht mehr anzuzweifeln ist der Nachweis von *Candida albicans* sowohl auf der Mundschleimhaut wie auch im Prothesenlager bei ausgeprägten Stomatitiden. Diese Form

der oralen Candidiasis wird auch als *chronisch erythematöse Candidiasis* bezeichnet. Diese stehen im Zusammenhang zu Hyposalivation und verändertem Speichel-pH (BARBEAU ET AL. 2003, DAR-ODEH & SHEHABI 2003, FIGUEIRAL ET AL. 2007).

Orale Candidiasis

Eine orale Infektion durch *Candida* kann auch prothesenunabhängig auftreten. Sie wird öfter bei immunkompromittierten Patienten (z. B. bei HIV/AIDS-Infektion, Diabetes mellitus, Leukämie, Chemo-, Radiotherapie etc.) beobachtet oder tritt als Nebenwirkung einer langfristigen Kortikosteroid- oder Antibiotikatherapie auf (SITHEEQUE & SAMARANAYAKE 2003, SHERMAN ET AL. 2002). Nebst der *pseudomembranösen*, der *hyperplastischen* Form und der *Cheilitis angularis* kommt die *erythematöse Candidiasis* vor. Dabei erscheint die Mukosa über grössere oder kleinere Areale rot und atrophisch. Typische Lokalisationen sind der Gaumen und die Zunge, aber es können alle Schleimhautareale des Mundes betroffen sein. Eine spezielle Form ist eine lokale Rötung und Atrophie der Papillen in der



Abb. 1 Prothesenstomatitis Typ I am Palatum durum eines zahnlosen Oberkiefers. Es fallen die entzündlich bedingten roten Flecken um die Ausführungsgänge der palatinal gelegenen Speicheldrüsen auf.



Abb. 4 *Mediane rhomboide Glossitis*: lokale Rötung und Atrophie der Papillen in der Zungenmitte, *Candida* assoziiert.



Abb. 2 Prothesenstomatitis Typ II am Palatum durum eines zahnlosen Oberkiefers. Die diffuse Rötung und glatte atrophische Schleimhaut besteht im gesamten Prothesenlager. Beim Übergang zum Palatum molle besteht eine fibröse Hyperplasie.

Abb. 3 Prothesenstomatitis Typ III am Palatum durum eines zahnlosen Oberkiefers. Zentral fällt die granuläre und noduläre Veränderung auf. Beim Übergang zum Palatum molle besteht eine fibröse Hyperplasie.

Zungenmitte, welche als *mediane rhomboide Glossitis* (Abb. 4) bezeichnet wird (REICHART 2003, McCULLOUGH & SAVAGE 2005). Mittels Abstrich und Inkubation kann eine Candidabesiedelung einfach nachgewiesen werden.

Mangelercheinungen/Anämien

Eine partielle oder ausgedehnte Atrophie der Zungenpapillen und dadurch eine gerötete glänzend erscheinende Zunge kann auch auf Mangelercheinungen und auf eine Anämie hinweisen (RANASINGHE ET AL. 1983).

Spezifische Infekte

Eine generell gerötete Zunge zeigt sich bei bestimmten bakteriellen Infekten, ganz typisch bei Scharlach (so genannte «Himbeerzunge») (RIVERA-HIDALGO & STANFORD 1999).

Normvarianten der Zunge

Eine harmlose, als Normvariante geltende Veränderung der Zungenoberfläche zeigt sich mit rund-ovalen, rot-atrophischen Arealen, begrenzt durch weisse, leicht erhabene Ränder. Diese Arealen können wieder von selbst verschwinden oder in einer anderen Zungenzone erscheinen; es handelt sich dabei um die Landkartenzunge (Synonyme: *Lingua geografica*, *Glossitis migrans*, *Exfoliatio areata linguae*), deren Ätiologie nach wie vor nicht bekannt ist (Abb. 5). Die Prävalenz ist jedoch familiär erhöht, und es wurden genetisch prädisponierende Fakto-



Abb. 5 Rote atrophische Areale begrenzt durch weisse halbmondförmige leicht erhabene Ränder sind typisch für die Landkartenzunge (*Lingua geografica*).



Abb. 6 Im Planum buccale sind die weissen farnkrautähnlichen Zeichnungen (*Wickham'sche Streifen*), welche für den retikulären oralen Lichen Planus typisch sind, zu sehen.

ren postuliert; auch wird die Ausprägung der Läsionen durch emotionalen Stress verstärkt. In bis zu 60% der Fälle besteht ebenfalls eine *Lingua plicata* (= Faltenzunge) (PINDBORG 1993, JAINKITTIVONG & LANGLAIS 2005).

Orale Lichen planus (OLP) und orale lichenoid Läsion (OLL)

Mit einer Prävalenz in der adulten Bevölkerung von 0,5 bis 2,2% gehört der orale Lichen planus (OLP) zu einer der häufigsten mukokutanen Erkrankungen mit oraler Beteiligung. Während entsprechend der Einteilung nach ANDREASEN (1968), der retikuläre (Abb. 6), papuläre und plaqueähnliche Typ lediglich weisse Zeichnungen, Papeln und Plaques zeigen, weist der atrophische Typ, welcher sich durch eine Ausdünnung des Epithels auszeichnet, rötliche Areale auf (Abb. 7). Der atrophische Typ gehört, wie auch der ulzerative Typ und der eher seltene bullöse Typ, zu den symptomatischen Formen des OLP. Bei diesen Typen sind in der Regel zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss eventueller dysplastischer Veränderungen des Epithels eine (oder mehrere) Probebiopsie(n) obligat (BUSER ET AL. 2001, BORNSTEIN ET AL. 2006, AL-HASHIMI ET AL. 2007, MIGNOGNA ET AL. 2007). Damit können diese Läsionen auch klar als OLP eingeteilt bzw. von OEL oder OE abgegrenzt werden. Klinisch und histopathologisch dem OLP sehr ähnlich sind orale lichenoid Läsionen (OLL), wobei auch hier erosive Formen vorkommen, die zur Diagnosesicherung biopsiert werden sollten. Studien der letzten Jahre weisen auf einen potenziellen prä-malignen Charakter der OLL hin, während beim OLP Entartungen immer mehr mit weiteren vorhandenen karzinogenen Risikofaktoren in Verbindung gebracht werden (BORNSTEIN ET AL. 2006, VAN DER MEIJ ET AL. 2007, AL-HASHIMI ET AL. 2007).

Autoimmun bedingte bullöse Mukodermatosen

Bei den autoimmun bedingten bullösen Mukodermatosen kommt es zu intraepithelialen Akantholysen (*Pemphigus vulgaris*) oder Zellseparation von der Basalmembran (*benignes Schleimhautpemphigoid*). Dadurch kommt es oft zu flächenhaften Desquamationen, welche schliesslich klinisch erosiv-ulzerative und schmerzhaft Läsionen hinterlassen. Dank der histopathologischen und der immunhistologischen Untersuchung (v.a. die direkte Immunfluoreszenz = DIF) von Mukosa-biopsien lassen sich bullöse Mukodermatosen gut diagnostizieren und von der OE unterscheiden. Klinisch gibt der positive Nikolski-Test bereits erste Hinweise (VON ARX ET AL. 1996, CHAL-LACOMBE ET AL. 2001, FATAHZADEH ET AL. 2006) (Abb. 8).



Abb. 7 Beim atrophischen oralen Lichen Planus kommt es durch eine Ausdünnung des Epithels zu rötlichen Arealen, welche hier nebst dem retikulären Typ im Planum buccale vorkommen.



Abb. 8 Beim direkten Nikolski-Zeichen wird mit dem Luftbläser eine Bulla provoziert.

Vaskuläre Läsionen

Vaskuläre Anomalien sind bereits klinisch durch einen einfachen Glasspateltest klar als solche einzuteilen. Sie werden hier erwähnt, da sie auch «rötlich» erscheinen können. Dazu zählen die *Hämangiome (kapillär, kavernös)*, *Venektasien* und *Telangiektasien* (ETHUNANDAN & MELLOR 2006). Direkte Einblutungen ins Gewebe werden als kleine rote Flecken, sogenannte *Petechien*, wahrgenommen. Durch ein direktes Trauma kann es zu grösseren Einblutungen (*Hämatom*) kommen, die – wie auch blutgefüllte Blasen (*Angina bullosa haemorrhagica*) – nach kurzer Zeit wieder verschwinden (GIULIANI ET AL 2002).

Histopathologische Untersuchung und Dysplasiegrad

Nachdem eine Läsion biopsiert wurde – idealerweise an einer oder mehreren der klinisch verdächtigsten Stellen – wird sie vom Pathologen beurteilt. Neben der Bestimmung der eigentlichen Diagnose wird bei allen epithelialen Präkursorläsionen besonders nach allfällig vorhandenen epithelialen Dysplasien gesucht. Die weltweit anerkannte Klassifikation ist diejenige der WHO und teilt die Läsionen entweder in die Plattenepithelhyperplasie (Abb. 9a, 9b), milde Dysplasie (Abb. 9c), moderate Dysplasie (Abb. 9d), schwere Dysplasie (Abb. 9e) oder *Carcinoma in situ* (Abb. 9f) ein. Kann eine Invasion über die Basalmembran festgestellt werden, so handelt es sich per definitionem nicht mehr um eine Präkursorläsion, sondern um ein invasives Karzinom. Nebst der WHO-Klassifikation werden auch immer wieder andere Klassifikationssysteme zur Einteilung benutzt, so z. B. die SIN (*Squamous Intraepithelial Neoplasia*)-Klassifikation, sowie die Ljubljana-Klassifikation (*Squamous Intraepithelial Lesions, SIL*), auf welche hier aber nicht weiter eingegangen wird (GALE ET AL. 2005).

Dysplasien beinhalten ein ganzes Spektrum histomorphologischer Kriterien. Der Pathologe beurteilt die Architektur des Gewebes sowie der Zellen und legt aufgrund des Gesamtbildes seine Einteilung des Dysplasiegrades fest (GALE ET AL. 2005). Auch wenn ein Histopathologe die histomorphologischen Kriterien zur Einteilung bestens kennt, so kommt eine gewisse Subjektivität der Interpretation hinzu, was zu Diskrepanzen der Einteilung zwischen verschiedenen Pathologen und sogar beim gleichen Pathologen führen kann (ABBNEY ET AL. 1995, KARABULUT ET AL. 1995, KUJAN ET AL. 2007, WARNAKULASURIYA ET AL. 2008). Es handelt sich somit bei der Histopathologie um ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnostik und nicht um ein

absolutes, allein bestimmendes Diagnostikum. Es ist immer wichtig, bei der Eingabe des Biopsiematerials das klinische Erscheinungsbild zu beschreiben. Bei allfällig erscheinenden Diskrepanzen zwischen der Klinik und der Histopathologie sollte unbedingt der Dialog gesucht werden und/oder klinische Bilder dem Pathologen direkt gezeigt werden. So können z. B. auch in Folge eines Traumas, von Entzündungen, Bestrahlung oder Ulzeration atypische Zellen oder architektonische Störungen der reaktiven, regenerativen oder reparativen Epithelzellen auftreten. Auch Ernährungsdefizite wie Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel können Dysplasien simulieren (GALE ET AL. 2005).

Die Therapie, bzw. das Intervall der Nachkontrollen, wird aufgrund der kombinierten Information des klinischen Bildes und der histopathologischen Diagnose festgelegt. Grundsätzlich kann festgehalten werden: Je unruhiger das klinische Bild und je höher die histopathologische Dysplasie, desto radikaler sollte die Therapie und desto kürzer das entsprechende Recallintervall gewählt werden.

Bereits in den 70er-Jahren wurde erkannt, dass die rote Komponente einer Läsion als mögliches hohes Risiko einzustufen ist. So beschrieb 1972 SHEAR: «Die bedeutendste Eigenschaft der Erythroplakie ist, dass ein grosser Anteil dieser bei der histologischen Untersuchung epitheliale Veränderungen der milden Atypie, über schwere Atypie (über die ganze Epithelbreite), als *Carcinoma in situ* bezeichnet, bis zum infiltrativen Plattenepithelkarzinom zeigt.» Eine Aussage, welche 35 Jahre später noch immer als geltend betrachtet werden kann. Auch SHAFER & WALDRON (1975) schlossen aus ihrer Studie: «Die meisten, wahrscheinlich gar alle, Fälle einer richtigen klinischen Erythroplakie repräsentieren klinische epitheliale Atypien, von der milden Atypie zum *Carcinoma in situ* reichend». Bei dieser Studie wurden 65 Biopsien retrospektiv betrachtet. Die Auswahl der OE beruhte auf den beiliegenden schriftlichen Angaben der Kliniker beim Einreichen des Biopsiematerials. Dabei war der grösste Teil (51%) bereits ein invasives Karzinom, 40% ein *Carcinoma in situ* und lediglich 9% zeigten milde oder moderate Dysplasien. Auch bereits in den 70er-Jahren wurde erkannt, dass bei der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms in über 90% der Fälle eine rote Komponente vorhanden war (MASHBERG ET AL. 1973) und dass bei leukoplakischen Läsionen mit Dysplasien häufig (46,6%) klinisch ein erosiver Typ vorlag (BÁNÓCZY 1977). Bei einer Studie der 80er-Jahre wurde beobachtet, dass elf Läsionen, welche histopathologisch ein *Carcinoma in situ* aufwiesen, klinisch in sieben (58%) Fällen rot oder in drei (25%) Fällen gemischt rot-weiss erschienen (AMAGASA ET AL. 1985).

Entsprechend der Definition müssten alle Läsionen, welche klinisch eventuell bei der Arbeitsdiagnose noch als OE angesehen wurden und nach der Biopsie als Plattenepithelkarzinom diagnostiziert wurden, als Letzteres gelten. In der Literatur gibt es nur wenige Studien, bei welcher Läsionen, die histopathologisch untersucht wurden, als echte OE einzuteilen waren. Bei einer Studie in einem oralpathologischen Labor in den USA wurden alle Biopsien der Jahre 1974 bis 1982, welche Dysplasien oder ein *Carcinoma in situ* aufwiesen, retrospektiv ausgewertet. Von den Läsionen, die auf dem pathologischen Befundblatt textlich mit «roten Läsionen» angegeben wurden, wiesen 32% milde Dysplasien, 24% moderate Dysplasien, 28% schwere Dysplasien und 16% ein *Carcinoma in situ* auf (LUMERMAN ET AL. 1995). Eine andere retrospektive Studie, welche die Langzeitergebnisse von 269 prämaligen Läsionen untersuchte, zeigte Daten von 15 (6% der untersuchten Läsionen) OE. Die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung beim Behandlungsbeginn ergaben, dass bei einer Läsion keine Dys-

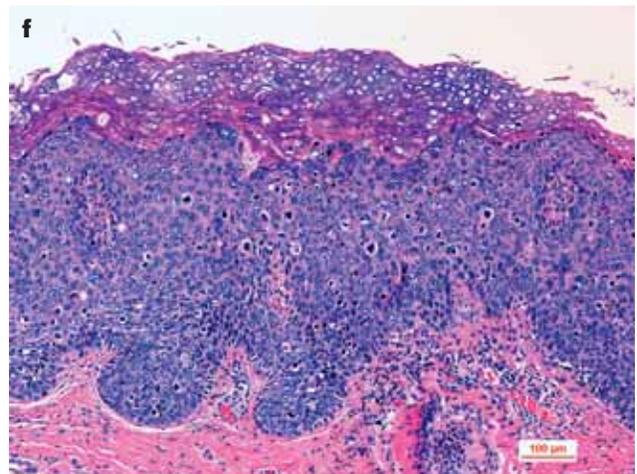
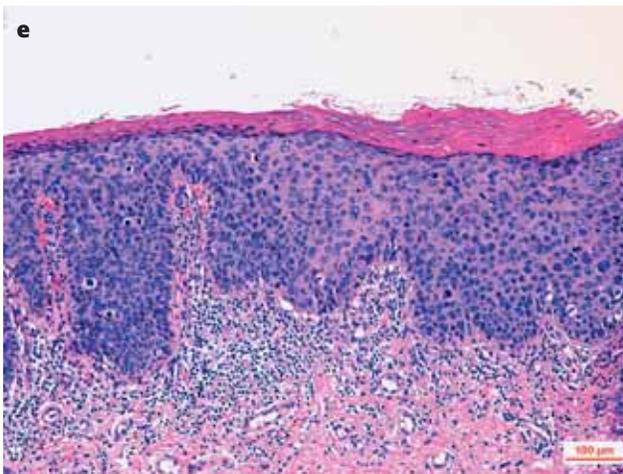
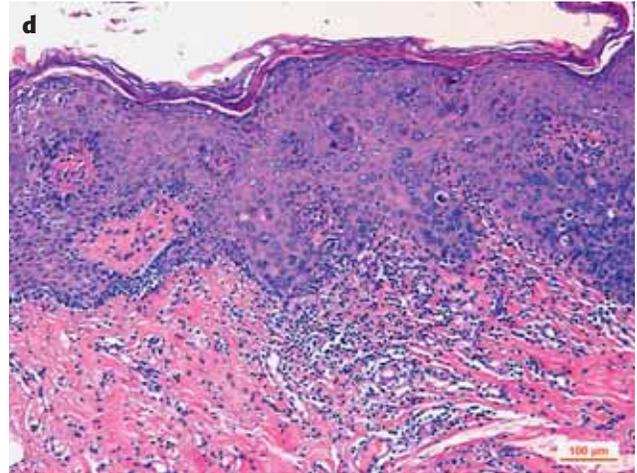
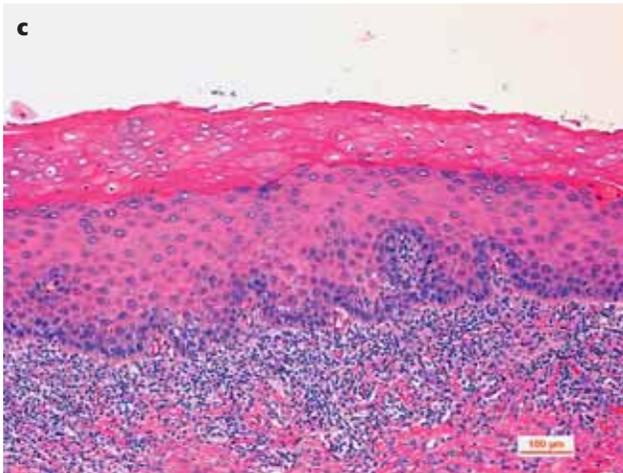
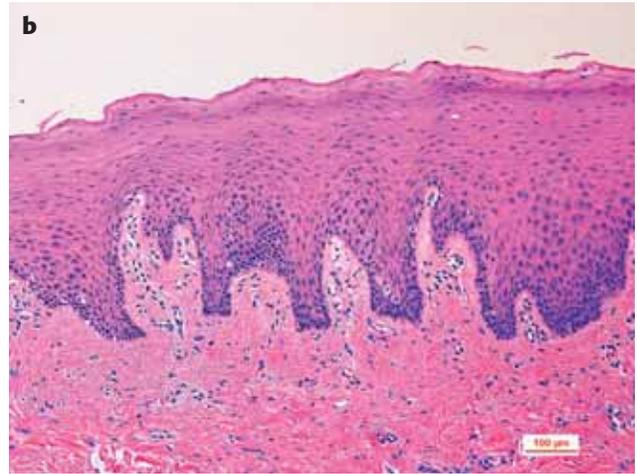
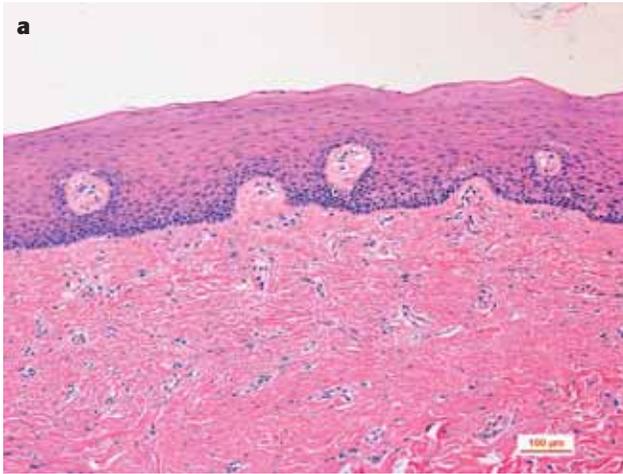


Abb. 9 Klassifikation der epithelialen Präkursorläsionen nach allfällig vorhandenen epithelialen Dysplasien (GALE ET AL. 2005; alle histopathologischen Abbildungen mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung; Originalvergrößerung $\times 10$).

- a) Unauffällige Mundschleimhaut mit regelrechter Schichtung des unverhornten Plattenepithels und minimaler Keratinisierung.
- b) Hyperplastische Veränderungen des Plattenepithels der Mundschleimhaut mit Verbreiterung des Plattenepithels und sägezahnartiger Akanthose. Leichte Keratinisierungstendenz.
- c) Mundschleimhaut mit leichter Plattenepitheldysplasie. Störung der Architektur. Vergrösserte Kerne bis in die mittleren Schichten. Vereinzelt Mitosefiguren.

- d) Mundschleimhaut mit mittelgradiger Plattenepitheldysplasie. Deutliche Störung der Architektur. Vergrösserte Kerne bis in die oberen Schichten. Nicht selten Mitosefiguren. Dyskeratose.
- e) Mundschleimhaut mit schwerer Plattenepitheldysplasie. Massive Störung der Architektur. Vergrösserte Kerne und Mitosefiguren bis in die obersten Schichten. Deutliche Dyskeratose.
- f) Mundschleimhaut mit epidermoidem in situ Karzinom. Aufgehobene Architektur und Schichtung. Zahlreiche Mitosefiguren bis in die obersten Regionen. Erhaltene Basalmembran.

plasie vorhanden war; 6 Läsionen zeigten eine milde, 4 eine moderate, 2 eine schwere Dysplasie und 2 Läsionen wiesen bereits ein *Carcinoma in situ* auf (HOLMSTRUP ET AL. 2006). Eine weitere Studie, welche die erhöhte Effektivität eines betreuten Rauchstoppprogramms in einer Spezialklinik aufzeigte, verfolgte (durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 4,2 Jahre) 180 Patienten mit präkanzerösen Läsionen oder Risikoläsionen (*precancerous conditions*). Bei den drei Rauchern, bei denen OE zu beobachten waren, konnte bei der histopathologischen Untersuchung der Biopsie bei zweien eine Dysplasie (Schweregrad nicht erwähnt) und bei einem ein *Carcinoma in situ* festgestellt werden. Bei letzterem Patient wurde bei einer weiteren Biopsie 2 Wochen später ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen, und es wurde über einen Fehler bei der Probeentnahme der ersten Biopsie spekuliert (POATE & WARNAKULASURIYA 2006).

Grundsätzlich stellt sich die Frage, wie repräsentativ eine Probebiopsie für eine ausgedehntere Läsion ist. Dazu untersuchten HOLMSTRUP ET AL. (2007) 101 Präkursorläsionen, davon 9 (9%) OE, die mögliche Diskrepanz der Histopathologie zwischen einer Probebiopsie und derjenigen nach der vollständigen Exzision der Läsion. Von allen Läsionen erfolgte bei 35% eine Unterdiagnose und bei 17% eine Überdiagnose. Histopathologische Übereinstimmung fanden sich in 49%. Wird noch die oben erwähnte Subjektivität jedes Pathologen einbezogen, so bedarf jede OE oder OEL einer engen Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Pathologen, um die definitive Diagnose festzulegen. Auch sollte, falls bei einer Probebiopsie die erste Biopsie nicht genügend aufschlussreich ist, immer eine oder mehrere weitere Biopsie(n) entnommen werden.

Summary

SUTER V G A, MORGER R, ALTERMATT H J, SPIELER P, BORNSTEIN M M: Oral erythroplakia and erythroleukoplakia: Red and red-white epithelial precursor lesions of the oral mucosa – Part 1:

Epidemiology, etiology, histopathology and differential diagnosis (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 118: 390–397 (2008)

Oral erythroplakia (OE) and oral erythroleukoplakia (OEL; synonym: speckled leukoplakia) are working diagnoses for red and red-white lesions of the oral mucosa after exclusion of all other possible diagnoses for lesions with a similar clinical appearance. A good knowledge of oral medicine and possible differential diagnoses of oral mucosal pathologies is mandatory to correctly detect OE and OEL on this exclusion basis. In the present review article in a series of two, epidemiologic data, etiologic factors, possible differential diagnoses, and the histopathologic characteristics of OE and OEL will be presented and discussed regarding the current literature. A thorough histopathologic examination of these epithelial precursor lesions is mandatory to recognise the presence and the severity of epithelial dysplasia, which is a decisive factor for the subsequent treatment planning.

Résumé

L'érythroplasie orale et l'érythroleucoplasie orale sont des diagnostics de suspicion qui sont formulés seulement si après l'examen clinique les lésions corrélatives de la muqueuse buccale ne peuvent être classifiées comme autres lésions rouge ou rouge-blanche. Pour reconnaître de telles lésions lors d'un diagnostic d'exclusion, il faut avoir de bonnes connaissances des diagnostics différentiels. Dans la présente première partie d'une revue générale de la littérature actuelle qui sera publiée en deux parties les facteurs étiologiques, les données épidémiologiques, les diagnostics différentiels possibles et les caractéristiques histopathologiques de l'érythroplasie et l'érythroleucoplasie sont présentés et discutés. L'examen histopathologique de telles lésions est obligatoire pour reconnaître la présence éventuelle de dysplasies qui présentent un facteur décisif pour la planification de la thérapie.

Literaturverzeichnis

- ABBEEY L M, KAUGARS G E, GUNSOLLEY J C, BURNS J C, PAGE D G, SVIRSKY J A, EISENBERG E, KRUTCHKOFF D J, CUSHING M: Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 188–191 (1995)
- AMAGASA T, YOKOO E, SATO K, TANAKA N, SHIODA A, TAKAGI M: A study of the clinical characteristics and treatment of oral carcinoma in situ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60: 50–55 (1985)
- ANDREASEN J O: Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 25: 31–42 (1968)
- AXÉLL T: A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 26: 1–103 (1976)
- 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)
- AL-HASHIMI I, SCHIFTER M, LOCKHART P B, WRAY D, BRENNAN M, MIGLIORATI CA, AXÉLL T, BRUCE A J, CARPENTER W, EISENBERG E, EPSTEIN J B, HOLMSTRUP P, JONTELL M, LOZADA-NUR F, NAIR R, SILVERMAN B, THONGPRASOM K, THORNHILL M, WARNAKULASURIYA S, VAN DER WAAL I: Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 103 Suppl: S25.e1–S25.e12 (2007)
- BÁNÓCZY J: Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 5: 69–77 (1977)
- BARBEAU J, SÉGUIN J, GOULET J P, DE KONINCK L, AVON S L, LALONDE B, ROMPRÉ P, DESLAURIERS N: Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 51–59 (2003)
- BORNSTEIN M M, KALAS L, LEMP S, MORGER R, ALTERMATT H J, REES D R, BUSER D: Orale lichen planus und malignant transformation: A retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence int* 37: 261–271 (2006)
- BOUQUOT J E: Common oral lesions found during a mass screening. *J Am Dent Assoc* 112: 50–57 (1986)
- BUSER D, MEIER E, MAGNIN P, REES T D: Orale Lichen Planus. Teil 2: Therapiemöglichkeiten und aktuelles Behandlungskonzept. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 111: 171–181 (2001)
- CHALLACOMBE S J, SETTERFIELD J, SHIRLAW P, HARMAN K, SCULLY C, BLACK M M: Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. *Acta Odontol Scand* 59: 226–234 (2001)
- CHUNG C H, YANG Y H, WANG T Y, SHIEH T Y, WARNAKULASURIYA S: Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan. *J Oral Pathol Med* 34: 460–466 (2005)
- DAR-ODEH N S, SHEHABI A A: Oral candidosis in patients with removable dentures. *Mycoses* 46: 187–191 (2003)
- EPSTEIN J B, GORSKY N, FISCHER D, GUPTA A, EPSTEIN M, ELAD S: A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. *J Am Dent Assoc* 138: 1555–1562 (2007)
- ETHUNANDAN M, MELLOTT T K: Haemangiomas and vascular malformations of the maxillofacial region – a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 44: 263–272 (2006)
- FATAHZADEH M, RADFAR L, SIROIS D A: Dental care of patients with autoimmune vesiculobullous diseases: case reports and literature review. *Quintessence Int* 37: 777–787 (2006)
- FENLON M R, SHERRIFF M, WALTER J D: Factors associated with the presence of denture related stomatitis in complete denture wearers: a preliminary investigation. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 6: 145–147 (1998)

- FIGUEIRAL M H, AZUL A, PINTO E, FONSECA P A, BRANCO F M, SCULLY C: Denture-related stomatitis: identification of aetiological and predisposing factors – a large cohort. *J Oral Rehabil* 34: 448–455 (2007)
- GALE N, PILCH B Z, SIDRANSKY D, EL NAGGAR A, WESTRA W, CALIFANO J, JOHNSON N, MACDONALD D G: Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson J W, Reichart P, Sidransky D (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Heads and Neck Tumours*. IARC, Lyon, pp.177–179 (2005)
- GIULIANI M, FAVIA G F, LAJOLO C, MIANI C M: Angina bullosa haemorrhagica: presentation of eight new cases and a review of the literature. *Oral Dis* 8: 54–58 (2002)
- GORLIN R J: Bowen's disease of the mucous membrane of the mouth; a review of the literature and a presentation of six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 3: 35–51 (1950)
- HASHIBE M, MATHEW B, KURUVILLA B, THOMAS G, SANKARANARAYANAN R, PARKIN D M, ZHANG Z F: Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 637–645 (2000)
- 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: 664–71 (2003)
- HOLMSTRUP P, VEDTOFFE P, REIBEL J, STOLTZE K: Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 42: 461–474 (2006)
- JACOB B J, STRAIF K, THOMAS G, RAMADAS K, MATHEW B, ZHANG Z F, SANKARANARAYANAN R, HASHIBE M: Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. *Oral Oncol* 40: 697–704 (2004)
- JAINKITTIVONG A, LANGLAIS R P: Geographic tongue: clinical characteristics of 188 cases. *J Contemp Dent Pract* 6: 123–135 (2005)
- KARABULUT A, REIBEL J, THERKILDSEN M H, PRÆTORIUS F, NIELSEN H W, DABELSTEEN E: Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 24: 198–200 (1995)
- KUJAN O, KHATTAB A, OLIVER R J, ROBERTS S A, THAKKER N, SLOAN P: Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol* 43: 224–231 (2007)
- LAPTHANASUPKUL P, POOMSAWAT S, PUNYASINGH J: A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence int* 38: 448–455 (2007)
- LEE J J, HUNG H C, CHENG S J, CHEN Y J, CHIANG C P, LIU B Y, JENG J H, CHANG H H, KUO Y S, LAN W H, KOK S H: Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 101: 472–480 (2006)
- LUMERMAN H, FREEDMAN P, KERPEL S: Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 321–329 (1995)
- MASHBERG A, MORRISEY J B, GARFINKEL L: A study of the appearance of early asymptomatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 32: 1436–1445 (1973)
- MCCULLOUGH M J, SAVAGE N W: Oral candidosis and the therapeutic use of antifungal agents in dentistry. *Aust Dent J* 50: 36–39 (2005)
- MIGNOGNA M D, FEDELE S, LO RUSSO L, MIGNOGNA C, DE ROSA G, PORTER S R: Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 33: 383–389 (2007)
- NEWTON A V: Denture sore mouth. *Br Dent J* 112: 357–360 (1962)
- PINDBORG J J, RENSTRUP G, POULSEN H E, SILVERMAN S: Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy. *Acta Odontol Scand* 21: 407–414 (1963)
- PINDBORG J J: *Farbatlas der Mundschleimhauterkrankungen*. 5. erw. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln, pp 74–75 (1993)
- POATE T W J, WARNAKULASURIYA S: Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis* 12: 22–26 (2006)
- RANASINGHE A W, WARNAKULASURIYA K A, TENNEKOON G E, SENEVIRATNA B: Oral mucosal changes in iron deficiency anemia in a Sri Lankan female population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55: 29–32 (1983)
- REICHART P A: Oral manifestations in HIV infection: fungal and bacterial infections, Kaposi's sarcoma. *Med Microbiol Immunol* 192: 165–169 (2003)
- RIVERA-HIDALGO F, STANFORD T W: Oral mucosal lesions caused by infective microorganisms: I. Viruses and bacteria. *Periodontology* 2000 21: 106–124 (1999)
- SHAFFER W G, WALDRON C A: Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 36: 1021–1028 (1975)
- SHEAR M: Erythroplakia of the mouth. *Int Dent J* 22: 460–473 (1972)
- SHERMAN R G, PRUSINSKI L, RAVENEL M C, JORALMON R A: Oral candidosis. *Quintessence Int* 33: 521–532 (2002)
- SHULMAN J D, BEACH M M, RIVERA-HIDALGO F: The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Am Dent Assoc* 135: 1279–1286 (2004)
- SITHEEQUE M A, SAMARANAYAKE L P: Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med* 14: 253–267 (2003)
- SPLIETH C H, SÜMNIG W, BESSEL F, JOHN U, KOCHER T: Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence int* 38: 23–29 (2007)
- THOMAS G, HASHIBE M, JACOB B J, RAMADAS K, MATHEW B, SANKARANARAYANAN R, ZHANG Z F: Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer* 107: 285–291 (2003)
- VAN DER MEIJ E H, MAST H, VAN DER WAAL I: The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 43: 742–748 (2007)
- VON ARX T, HARDT N, MAKEK M: Pemphigus und Pemphigoid. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 106: 797–806 (1996)
- WARNAKULASURIYA S, REIBEL J, BOUQUOT J, DABELSTEEN E: Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med* 37: 127–133 (2008)
- WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO): Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Community Dent Oral Epidemiol* 8: 1–26 (1980)
- 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)
- WILLIAMSSON J J: Erythroplasia of queyrat of the buccal mucous membrane. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 17: 308–318 (1964)
- ZAIN R B, IKEDA N, RAZAK I A, AXÉLL T, MAJID Z A, GUPTA P C, YAACOB M: A national epidemiological survey of oral mucosal lesions in Malaysia. *Community Dent Oral Epidemiol* 25: 377–383 (1997)