

## Redaktion

Torsten E. Reichert, Regensburg

Martin Kunkel, Bochum



# Aktuelle WHO-Klassifikation der oralen potenziell malignen Erkrankungen (OPMD)

Daniel Baumhoer<sup>1,2</sup> · Torsten E. Reichert<sup>3</sup><sup>1</sup> Knochtumor- und DÖSAK Referenzregister, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz<sup>2</sup> Basel Research Centre for Child Health, Basel, Schweiz<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Klassifikation der OPMD
- Theorien für die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen
- Epitheldysplasie
- Oraler Lichen planus und orale lichenoidale Läsionen
- Proliferative verruköse Leukoplakie

## Zusammenfassung

Orale Plattenepithelkarzinome entwickeln sich i. d. R. auf dem Boden von Vorläuferläsionen, die in der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als orale potenziell maligne Erkrankungen (OPMD) zusammengefasst und beschrieben werden. Mit der Neuauflage der Klassifikation, die Anfang 2022 als Betaversion online publiziert wurde und voraussichtlich Anfang 2024 als Printversion erscheinen wird, ergeben sich zahlreiche Präzisierungen und konzeptionelle Änderungen, die in diesem Beitrag dargestellt werden. Für ein besseres Verständnis werden auch verschiedene Hypothesen zur molekularen Pathogenese der Karzinomentstehung beschrieben und deren Auswirkungen auf die Diagnostik von Vorläuferläsionen diskutiert. Als morphologisch zentrale Indikatorläsion wird die orale Epitheldysplasie einschließlich Klassifikation und Prognose beschrieben. Abschließend werden Sonderformen, wie die lichenoiden Dysplasie und die proliferative verruköse Leukoplakie, im kritischen Kontext mit der aktuellen Literatur dargestellt.

### Schlüsselwörter

Leukoplakie · Dysplasie · Orales Plattenepithelkarzinom · Oraler Lichen planus · Mundschleimhaut

Seit der 4. Auflage der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Kopf-Hals-Tumoren (erschienen 2017) werden potenzielle Vorläuferläsionen oraler Plattenepithelkarzinome unter der Rubrik „oral potentially malignant disorders (OPMD)“ aufgeführt und beschrieben. Die Anfang 2022 online und als Betaversion publizierte 5. Auflage hält an dieser Terminologie fest und hat kleinere Modifikationen und Präzisierungen vorgenommen, die nachfolgend erörtert werden. Die diagnostischen Kriterien der Dysplasie wurden erweitert, bleiben aber insbesondere im „Low-grade-Bereich“ schwierig zu objektivieren und sind mit einer hohen Interobserver-Variabilität assoziiert.

## Klassifikation der OPMD

Einen Überblick über die aktuelle WHO-Klassifikation der OPMD gibt **Tab. 1** [1]. Dabei handelt es sich um eine Mischung aus klinisch-makroskopischen Veränderungen (z. B. Leukoplakie), Krankheitsbildern mit spezifischer Genese (z. B. submukosale Fibrose infolge von Betelnusskonsum), Erkrankungen unklarer Genese (z. B. oraler Lichen planus) und genetischen Syndromen. Allen OPMD gemeinsam ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung oraler Plattenepithelkarzinome. Hierbei sind einige Aspekte unter Expert:innen durchaus umstritten, allen voran die Rolle des oralen Lichen planus, der gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation nicht in Kombination mit einer Epitheldysplasie diagnostiziert werden kann [2]. Warum sollten sich aber eine



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

<b>Tab. 1</b> Aktuelle WHO-Klassifikation der oralen potenziell malignen Erkrankungen (OPMD; [ 1 ])
Erythroplakie
Erythroleukoplakie
Leukoplakie
Proliferative verruköse Leukoplakie
Submuköse Fibrose
Palatinale Veränderungen nach „reverse smoking“
Orale lichenoidale Läsion
Oraler Lichen planus
Kautabakassozierte Keratose
Orale Graft-versus-Host-Erkrankung
Lupus erythematodes
Familiäre Karzinomsyndrome einschl. Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Xeroderma pigmentosum, Li-Fraumeni-Syndrom, Blooms-Syndrom, Ataxia teleangiectatica und Cowden-Syndrom

Erkrankung aus dem Spektrum der OPMD und die häufigste Vorläuferläsion oraler Plattenepithelkarzinome gegenseitig ausschließen? Weiter unten wird ausführlicher auf diese Problematik eingegangen.

Die orale Leukoplakie ist der häufigste Vertreter der OPMD mit einer globalen Prävalenz von 1–5% [3]. Die weißliche Verfärbung der Schleimhaut (■ **Abb. 1a**) geht auf eine Verhornungsstörung des Epithels zurück. Erythro(leuko)plakien sind mit einer Prävalenz < 1% seltener und entstehen durch Areale von atrophem Epithel, durch das die Blutgefäße der darunterliegenden Schleimhautschichten prominenter hindurchscheinen ([4]; ■ **Abb. 1b, c**). Diese Veränderungen sind häufig bereits mit höhergradigen Dysplasien oder sogar schon mit Karzinomen assoziiert. Die maligne Transformationsrate aller Leukoplakien wird in der Literatur mit 1–3% angegeben, sofern bereits eine Dysplasie vorliegt, mit ca. 12% [5]. Neuere Schätzungen gehen von höheren Transformationsraten von bis zu 10–18% aller Leukoplakien aus, da die Kriterien für die Epitheldysplasie erweitert wurden und wahrscheinlich die überwiegende Mehrzahl der Leukoplakien dysplastischen Veränderungen entspricht [6].

Nikotin- und Alkoholabusus sind etablierte Risikofaktoren [1]. Während der Betelnusskonsum in der westlichen Welt nahezu unbekannt ist, gehen bis zu 50% aller oralen Plattenepithelkarzinome in Süd-

ostasien auf diese Ätiologie zurück. Tatsächlich konsumieren etwa 600 Mio. Menschen bzw. 10–20% der Weltbevölkerung regelmäßig Betelnüsse, die nach Koffein, Alkohol und Tabak als vierthäufigste stimulierende Substanz gelten. Gemäß der aktuellen Literatur beträgt das Risiko einer Karzinomentwicklung nach chronischem Betelnussabusus 5,6–9,1% [7, 8]. In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Entwicklung oraler Plattenepithelkarzinome aber ohne nachvollziehbare Ätiopathogenese.

Neuerungen in der aktualisierten WHO-Klassifikation der OPMD sind begrenzt. So wird die chronische Candidiasis nicht mehr aufgeführt, da laut aktueller Literatur die Evidenz für einen Zusammenhang der Erkrankung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von oralen Plattenepithelkarzinomen nicht mehr ausreichend erscheint. Auch die Syphilis wurde als OPMD gestrichen, da die syphilitische Leukoplakie (im Gegensatz zur Syphilis an sich) heutzutage kaum noch vorkommt [1].

### Theorien für die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen

Die Adenom-Karzinom-Sequenz bei kolorektalen Karzinomen suggeriert einen statischen und vorhersagbaren Ablauf von Ereignissen, die über eine progrediente Akkumulation genetischer Alterationen zur Krebsentstehung führen. Kolonkarzinome entstehen praktisch nie ohne makroskopisch sichtbare Vorläuferläsionen, die im Rahmen einer endoskopischen Untersuchung detektiert und entfernt werden können. In der Regel dauert die Krebsentstehung Jahre bis Jahrzehnte, und es ist bekannt, dass längst nicht alle Vorläuferläsionen auch tatsächlich in invasive Karzinome übergehen [9].

### » In der Mundhöhle können Karzinome auch ohne sichtbare Vorläuferläsionen entstehen

In der Mundhöhle unterscheidet sich die Karzinomentstehung von der im unteren Verdauungstrakt, da hier keineswegs sichtbare Vorläuferläsionen im Laufe der Krebsentwicklung ausgebildet werden müssen. Tumoren entstehen durch Veränderungen des Erbguts, sodass die ersten Schritte in der Krebsentwicklung immer genetischer

Natur sind. Nur wenn diese Veränderungen im Genotyp auch zu einer Veränderung im Phänotyp der betroffenen Zellen führen, ist die Läsion makroskopisch (oder auch nur mikroskopisch) sichtbar. Häufig kommt es zu Ausreifungs- und Differenzierungsstörungen der Zellen (Dysplasie), die mit einer Verbreiterung oder Ausdünnung des Epithels, einer Architekturstörungen (z. B. verrukös) und/oder einer anomalen Verhornung (Leukoplakie) einhergehen können [1, 10].

Genetische Veränderungen bzw. Mutationen sind nicht zwangsläufig von Vorteil für eine Zelle. So sind mutierte Zellen häufig nicht überlebensfähig oder werden durch den programmierten Zelltod (sog. Apoptose) aussortiert. Andere Mutationen haben keinen größeren Einfluss auf die Proliferation oder Funktion der Zelle und bleiben damit wirkungs- und bedeutungslos. Kommt es hingegen zu einer Veränderung in der Differenzierung oder der Zellteilungsregulation, z. B. durch Aktivierung eines Onkogens oder Deaktivierung eines Tumorsuppressorgens, einer Zelle, kann sich hierdurch ein Selektionsvorteil ergeben. Die Zelle proliferiert stärker als die nichtmutierten und normalen Zellen, wobei es über die Zeit zur Entstehung weiterer Mutationen kommen kann, für die die gleichen Überlegungen gelten wie zuvor skizziert [11].

Wie es von der initialen Mutation mit möglicherweise nur minimalen Auswirkungen für die Zelle zur Entwicklung eines invasiven Karzinoms kommt, ist nicht bis ins letzte Detail geklärt; der Prozess ist aber weder statisch noch vorhersehbar. Die initialen Mutationen betreffen auch keineswegs immer die gleichen Gene oder chromosomalen Abschnitte; der Prozess ist hochdivers. Durch die initiierte Mutation kommt es zu einer zunächst klonalen Expansion der betroffenen Zellen innerhalb des Epithels. Über die Zeit entstehen zufällig weitere Mutationen in individuellen Zellen, sodass die Proliferation polyklonal wird (klonale Diversifikation). Sämtliche Klone stehen miteinander in Wechselwirkung und bestimmen die Dynamik des Prozesses.

Eine Theorie geht davon aus, dass immer der Klon oder die Klone mit dem höchsten Selektionsvorteil die gesamte Proliferation überwachen und hierdurch



**Abb. 1** ▲ Klinische Bilder verschiedener oraler potenziell maligner Erkrankungen. **a** Überwiegend homogene Leukoplakie im Bereich des anterioren Mundbodens bei einer 67-jährigen Patientin. **b** Erythroleukoplakie (klinisch auch als nichthomogene Leukoplakie bezeichnet) im Bereich des linksseitigen Sulcus glossoalveolaris mit Ausdehnung auf den linken Zungenrand bei einer 48-jährigen Patientin. **c** Erythroplakie im Bereich der Oberkieferschleimhaut bei einer 59-jährigen Patientin. Der vestibulär davon gelegene Narbenzug weist auf eine frühere Operation bei oralem Plattenepithelkarzinom im Bereich des linken Kieferwinkels hin. **d** Oralere Lichen planus mit typischen weißlichen, netzförmigen Wickham-Streifen im Bereich der linksseitigen Wangenschleimhaut bei einer 42-jährigen Patientin. Es zeigte sich ein symmetrischer Befund im Bereich beider Wangen. Im linken Oberkiefer vestibulum ist eine umschriebene Erosion erkennbar. **e** Oralere Lichen planus im Bereich der Zunge mit pflastersteinartig aggregierten, leukoplakischen Arealen und atrophischen Bezirken bei einem 46-jährigen Patienten. **f** Proliferative verruköse Leukoplakie mit diffusen und multifokalen Leukoplakiearealen mit teilweise exophytischem (verrukösem) Wachstum im Bereich der Zunge, der Wange und des Oberkiefers bei einer 65-jährigen Patientin

andere Klone ablösen und auslöschen („survival of the fittest“, „linear evolution“) kann. Alternativ können sich viele Klone parallel und miteinander weiterentwickeln („branching evolution“). Ein Progress der Läsion setzt aber die Entwicklung von Selektionsvorteilen voraus, die als „selective sweeps“ bezeichnet werden (Theorie der „selective sweeps“; **Abb. 2a**; [11, 12]).

Die „Big-bang-Theorie“ auf der anderen Seite geht davon aus, dass sobald eine Läsion die erforderlichen „Driver-Mutationen“ für eine Karzinomentstehung akqui-

riert hat („big bang“), keine klonale Selektion erfolgt, sondern alle Klone parallel weiterbestehen (**Abb. 2b**). Einzelne Klone können dabei einen so verschwindend geringen Anteil an der polyklonalen Gesamtpopulation haben, dass sie mit konventionellen Sequenzieranalysen nicht detektierbar sind. Das Ausmaß der genetischen Heterogenität kann dadurch unterschätzt und die Rolle therapeutischer Targets, die mittels Next Generation Sequencing (NGS-Panels) nachgewiesen wurden, überschätzt werden, da therapieresistente

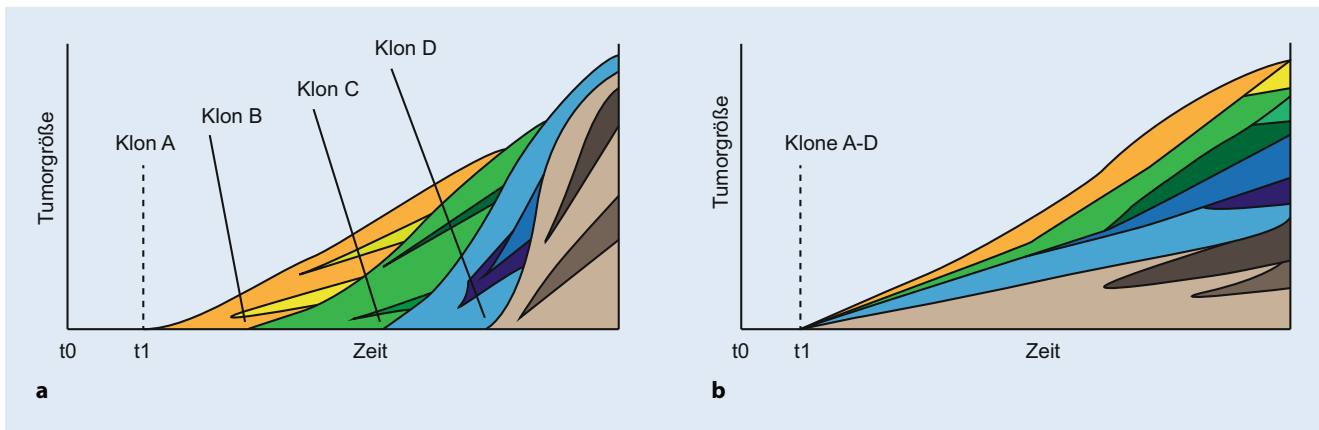
Klone möglicherweise bereits bei Therapiebeginn vorhanden sind [13].

Da die meisten Karzinome für ihre Entstehung Monate bis Jahre benötigen, muss davon ausgegangen werden, dass Vorläuferläsionen über längere Zeitintervalle stabil bleiben. In dieser Zeit hat die Läsion einen optimalen Zustand bzw. einen „fitness peak“ erreicht, in dem neu hinzukommende Mutationen mehrheitlich negativ selektioniert werden (sog. „evolutionary stasis“; [11]). Ein Progress aus diesem Stadium heraus kann durch plötzlich und zufällig auftretende katastrophale genetische Ereignisse entstehen (z. B. Chromothripsis), die mehrheitlich die Folge von Segregationsfehlern während der Mitose sein dürften. Solche Veränderungen betreffen i. d. R. ganze (Arme von) Chromosomen und damit Tausende von Genen gleichzeitig [14, 15].

Eine normale und nichtvorgeschädigte Zelle sollte eine Apoptose und damit einen Zelltod induzieren können, sodass das Ereignis folgenlos bleibt. In einer vorgeschädigten Zelle einer Vorläuferläsion kann dieser Rettungsmechanismus aber inaktiviert sein und es resultieren ein Selektionsvorteil sowie eine zunehmende chromosomale Instabilität, die weitere Ereignisse dieser Art begünstigen kann. Man spricht von der Theorie des „punctuated equilibrium“, in der eine neoplastische Proliferation über längere Zeit stabil bleibt und sich durch plötzlich auftretende und zufällige Ereignisse weiterentwickelt. Das Ausmaß an genetischer Vorschädigung erhöht zwar die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten solcher Ereignisse, der Prozess bleibt insgesamt aber unvorhersehbar. Ferner sind weder spezifische Gene oder Signalwege alteriert noch existiert eine wiederkehrende Sequenz an genetischen Ereignissen, was die Entwicklung von prädiktiven Biomarkern erschwert bis unmöglich macht.

### Epitheldysplasie

Wörtlich übersetzt definiert die aktuelle WHO-Klassifikation die orale Epitheldysplasie als ein Spektrum an architektonischen und zytologischen Epithelveränderungen infolge akkumulierender genetischer Alterationen, die für gewöhnlich mit OPMD und entsprechend einem erhöhten



**Abb. 2 ▲** Schematische Darstellung der klonalen Diversifikation im Rahmen der Karzinomentwicklung. Die Theorie der „selective sweeps“ geht davon aus, dass im Laufe der Zeit immer neue dominante Klone entstehen, die die älteren Klone überwachsen und auslöschen (a), während bei der „Big-bang-Theorie“ alle Klone bestehen bleiben, auch wenn sie nur einen verschwindend geringen Anteil der gesamten Tumorzellpopulation ausmachen (b). (Angelehnt an Cross et al. [11])

Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen assoziiert sind [10].

Letztlich handelt es sich bei einer Dysplasie um eine Reifungs- und Differenzierungsstörung einer Zelle. Gemeinhin und so auch in der WHO-Klassifikation ist die Dysplasie morphologisch definiert, d. h. es müssen mikroskopisch objektivierbare Veränderungen vorliegen, um die Diagnose zu stellen. Bedingt sind diese histologisch sichtbaren Veränderungen aber genetisch, und es muss entsprechend davon ausgegangen werden, dass die genetischen Alterationen den morphologischen Veränderungen um unbestimmte Zeit vorausgehen. Es gibt also eine genetische Dysplasie, die in der Mehrzahl der Fälle in eine morphologische Dysplasie übergeht. Auf der anderen Seite kommen auch Karzinome vor, in deren Randbereich keine Dysplasie als Vorläuferläsion nachgewiesen werden kann. Zumindest in einem kleineren Teil ist daher davon auszugehen, dass Karzinome auch direkt und ohne vorherige Entwicklung einer morphologisch fassbaren Dysplasie entstehen können.

### » Eine Dysplasie kann jetzt auch nur aufgrund architektureller Veränderungen diagnostiziert werden

Einen Überblick über die morphologischen Kriterien der Epitheldysplasie gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation gibt **Tab. 2**. Während traditionell immer auch zytolo-

gisch objektivierbare Kriterien vorliegen mussten, kommt den architekturellen Veränderungen in der aktualisierten Klassifikation ein wichtiger Stellenwert zu. Eine Dysplasie kann nun auch ausschließlich aufgrund architektureller Veränderungen diagnostiziert werden, z. B. bei verukösen Proliferationen, die häufig keine oder kaum zytologische Atypien aufweisen (**Abb. 3a–c**; [16]).

Die Gradierung von Epitheldysplasien in der Mundhöhle bleibt weiterhin schwierig und ist insbesondere in frühen bzw. gering ausgeprägten Stadien mit einer hohen Interobserver-Variabilität assoziiert. In der Mundhöhle wird gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation an einem 3-gradigen System festgehalten (geringe, mäßige, schwere Dysplasie) während man sich im Larynx auf ein 2-gradiges Schema („low grade“ und „high grade“) festgelegt hat. Letztlich wird beim Larynx aber einfach die geringe als „Low-grade-Dysplasie“ und die mäßige und schwere als „High-grade-Dysplasie“ subsumiert. Verschiedene Studien haben versucht, die Dysplasiegradierung zu objektivieren und auch in der Mundhöhle auf „low grade“ und „high grade“ zu beschränken (z. B. 4 architektonische und 5 zytologische Kriterien als Cut-off), sämtliche Vorschläge haben sich bislang aber nicht durchsetzen können [16, 17].

Molekularen Untersuchungen zufolge unterscheiden sich die Signalwegveränderungen von Epitheldysplasien und Plattenepithelkarzinomen deutlich voneinander. So konnten Makarev et al. [18] in ei-

ner aufwendigen Studie zeigen, dass zwar 20 von 86 Epitheldysplasien ähnliche molekulare Veränderungen wie Plattenepithelkarzinome aufwiesen, sich innerhalb von 6 Jahren Beobachtungszeit aber nur in 7 Fällen auch tatsächlich Karzinome entwickelten. Auf der anderen Seite entwickelten sich aus 28 Dysplasien Karzinome, ohne dass karzinomtypische Signalwegalterationen nachweisbar waren. Eine In-silico-Analyse konnte ferner aufzeigen, dass die meisten onkogenen Signalwegveränderungen in Dysplasien (noch) unterdrückt und herunterreguliert werden, mit Ausnahme der Apoptoseregulation. Die Autoren schließen daraus, dass sich Karzinome zwar bevorzugt in, aber nicht zwingend unmittelbar aus dysplastischem Epithel entwickeln [18]. Eine Epitheldysplasie scheint daher günstige(re) Bedingungen (bzw. einen guten Nährboden) für die Entwicklung eines Karzinoms zu schaffen. Zaini et al. [19] konnten zeigen, dass chromosomale Aberrationen auch innerhalb einer Dysplasie nur in einzelnen Zellen und Zellgruppen vorkommen, und belegen damit ein inhomogenes molekulares Bild auch auf einzelzellulärer Ebene. Die Studie wies weiterhin nach, dass Epitheldysplasien mit diploidem (regelrechtem) Chromosomensatz ein deutlich niedrigeres Progressionsrisiko aufwiesen als solche mit chromosomaler Aneuploidie.

Bislang gibt es keine immunhistochemischen oder molekularen Marker, die die Diagnose oder Gradierung von Epitheldysplasien unterstützen oder ob-

Tab. 2 Morphologische Kriterien der Epitheldysplasie gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [10]	
Architekturelle Kriterien	Zytologische Kriterien
Irreguläre Schichtung	Abnorme Variation der Kerngröße
Polaritätsverlust der basalen Zellen	Abnorme Variation der Kernform
Tropfenartige Reteleisten	Abnorme Variation der Zellgröße
Cluster-/Nesterbildung der basalen Zellen	Abnorme Variation der Zellform
Verbreitertes proliferatives Kompartiment	Erhöhte mitotische Aktivität
Mitosen in oberflächlichen Schichten	Vergrößerte Kerne
Mitosen in ausreifenden Zellen	Erhöhtes Kern-Zytoplasma-Verhältnis
Generalisierte „premature“ Verhornung	Atypische Mitosefiguren
Keratinperlen in den Reteleisten	Erhöhte Zahl und Größe von Nukleoli
Verminderte Kohäsion der Keratinozyten	Einzelzellverhornungen
Verändertes Verhornungsmuster nach anatomischer Region	Nukleäre Hyperchromasie
Verruköse/papilläre Architektur	Apoptotische Mitosen
Veränderungen bis in die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen	
Scharfe Grenzen zum normalen Epithel	
Verschiedene Dysplasie Muster	
Multifokale oder Skip-Läsionen	

aktivieren könnten. In Anbetracht der komplexen, uneinheitlichen und unvorhersehbaren Pathogenese dürfte eine zeitnahe Entwicklung solcher Marker auch eher unwahrscheinlich sein. Eine Aneuploidie (anomaler Chromosomensatz in einer Zelle) ist ein unspezifisches Maß für chromosomale Instabilität und dürfte in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in unterschiedlichen Stadien der Karzinomentstehung auftreten. Es bleibt wichtig zu betonen, dass hierbei keineswegs spezifische oder wiederkehrende Signalwege alteriert sind, sodass diese nicht selektiv bestimmt und als prognostischer und/oder prädiktiver Marker verwendet werden können.

Es gibt aber einzelne Studien, die chromosomale Instabilität und auch genomweite Heterozyositätsverluste mit dem Progressionsrisiko in Dysplasien korrelieren konnten. Zum heutigen Zeitpunkt handelt es sich hierbei jedoch um rein experimentelle Ansätze, die nicht routinemäßig in der Pathologie angeboten werden. Aufgrund der technisch anspruchsvollen Methodik wie auch des häufig nur geringen Biopsatvolumens ist fraglich, ob solche Tests in der Standarddiagnostik in absehbarer Zeit möglich sein werden [20].

### Oraler Lichen planus und orale lichenoidale Läsionen

Der orale Lichen planus (OLP) ist definiert als chronisch-entzündliche Erkrankung unklarer Ätiologie mit undulierendem Verlauf, die sich in Form von weißlichen und retikulären Schleimhautveränderungen, typischerweise bilateral und symmetrisch, präsentiert (▣ Abb. 1d). Atrophe, erosive, ulzerierende und plaqueartige Veränderungen sowie eine desquamative Gingivitis gehören ebenfalls zum Spektrum der Erkrankung (▣ Abb. 1e). Für die Diagnose gibt es eine Reihe von klinischen und histologischen Kriterien, über die ▣ Tab. 3 eine Übersicht verschafft (▣ Abb. 3d; [21]). Von zentraler Bedeutung ist zu betonen, dass ein OLP keinesfalls rein histologisch diagnostiziert werden darf, sondern immer eine klinische Korrelation erfordert und damit eine Vereinbarkeitsdiagnose darstellt. Der Grund dafür ist, dass eine ganze Reihe von unterschiedlichen Ätiologien histomorphologisch sehr ähnliche bis praktisch identische Veränderungen hervorrufen kann, da wie überall im Organismus Gewebe nur eingeschränkte Möglichkeiten aufweisen, auf unterschiedliche Stimuli morphologisch bzw. phänotypisch zu „reagieren“ [21, 22].

Im Wesentlichen gilt es, zwei Krankheitsbilder vom OLP abzugrenzen. Auf

der einen Seite wird der Begriff der oralen lichenoiden Läsion (OLL) als Sammelbezeichnung für alle Veränderungen verwendet, die sich bei bekannter oder unbekannter Ätiologie histologisch wie ein OLP darstellen können. Hierzu zählen u.a. Arzneimittelunverträglichkeiten, Nahrungsmittelallergien, Reaktionen auf Amalgam, chronische Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und Hypertonie [21, 22]. Auf der anderen Seite zeigen 40–60% aller Epitheldysplasien ein lichenoides entzündliches Begleitinfiltrat, das einen OLP simulieren kann [23]. In der Literatur vermischen sich die unterschiedlichen Ätiologien, was unbedingt zu vermeiden ist und dazu geführt hat, dass der OLP wahrscheinlich fälschlicherweise als OPMD angesehen wurde bzw. wird, da die WHO-Klassifikation auf der in der Literatur publizierten Datenlage basiert. Das Risiko für eine Karzinomentwicklung bei vorbestehendem OLP liegt gemäß Literatur zwischen 0% und 5,4% (0,9–1,4% in Metaanalysen) und dürfte deutlich näher bei 0% liegen, als die Literatur den Anschein vermittelt [23].

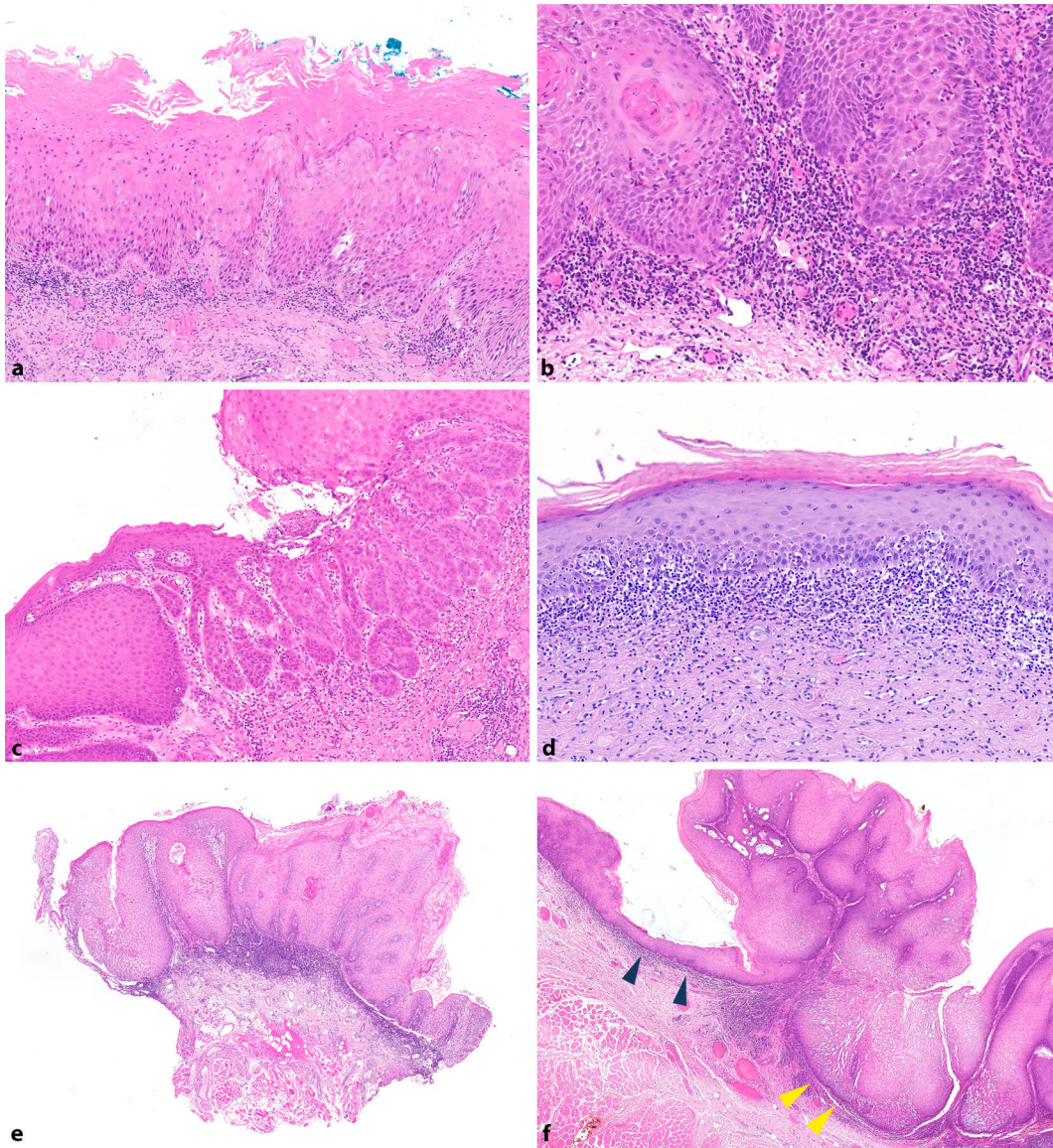
### » Ein oraler Lichen planus darf keinesfalls rein histologisch diagnostiziert werden

Die Mehrzahl der international anerkannten Expert:innen und auch die aktuelle WHO-Klassifikation bezeichnen OLP und Epitheldysplasie als sich gegenseitig ausschließende Diagnosen. Empfohlen wird folgende Terminologie:

1. Oraler Lichen planus mit reaktiven Atypien (bei entsprechendem klinischen Kontext)
2. Lichenoidale Dysplasie (orale Epitheldysplasie mit lichenoider Begleitentzündung)
3. Kollisionsbefund zwischen OLP und Epitheldysplasie (voneinander unabhängig und exzeptionell)

### Proliferative verruköse Leukoplakie

Die aktuelle WHO-Klassifikation definiert die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) als klinisch-pathologische Variante einer oralen Leukoplakie, die multifokal, persistierend und progressiv auftritt und



**Abb. 3** ◀ Histologie. **a** Mäßiggradige Epitheldysplasie mit ausgeprägter und vorwiegend parakeratotischer Verhornungsstörung (klinisch als Leukoplakie aufgefallen); HE-Färbung, Vergr. 100:1. **b** Mäßige Epitheldysplasie mit Dyskeratosen (Verhornung in den tiefen Epithelschichten) und lichenoidem Entzündungsinfiltrat (lichenoides Dysplasie); HE-Färbung, Vergr. 200:1. **c** Epitheldysplasie mit Übergang in invasives Plattenepithelkarzinom; HE-Färbung, Vergr. 100:1. **d** Oraler Lichen planus mit bandförmigem lymphozytären Entzündungsinfiltrat und Degeneration der basalen Epithelzellschicht, keine Epitheldysplasie; HE-Färbung, Vergr. 100:1. **e** Verruköse Dysplasie mit lichenoidem Begleitinfiltrat; HE-Färbung, Vergr. 50:1. **f** Verruköses Plattenepithelkarzinom, hervorgegangen aus einer verrukösen Dysplasie; das Karzinom wächst mit „pushing border“ (gelbe Pfeilspitzen) unter das Niveau der benachbarten Schleimhaut (blaue Pfeilspitzen); HE-Färbung, Vergr. 100:1

mit einer hohen Rate an Rezidiven und maligner Transformation einhergeht [24].

Die PVL ist damit eine weitere Erkrankung, die nicht allein histopathologisch, sondern nur im klinischen Kontext diagnostiziert werden kann. Betroffen sind i. d. R. Frauen über dem 60. Lebensjahr; die maligne Transformationsrate wird mit >70% angegeben. Die Ätiologie ist unbekannt, Nikotin- und Alkoholabusus spielen offenbar keine Rolle. Ein charakteristisches Merkmal der PVL ist die Diskrepanz zwischen klinischem und histopathologischem Befund. Während klinisch meist ausgedehnte und malignitätssuspekte Veränderungen vorliegen (▣ Abb. 1f), findet sich histologisch häufig nur eine ausgeprägte und verrukös

imponierende Verhornungsstörung, i. d. R. ohne zytologische Atypien. Im Falle einer kleinen Biopsie und ohne klinischen Kontext wird der Befund daher mikroskopisch oft unterschätzt, und die PVL ist daher ein gutes Beispiel dafür, dass auch rein architekturelle Veränderungen für die Diagnose einer Dysplasie ausreichen können [25, 26].

Die Terminologie ist uneinheitlich und sowohl für Patholog:innen wie auch für Kliniker:innen verwirrend. Häufig wird von einer verrukösen Hyperplasie gesprochen, wenn die Läsion über das Niveau der normalen und angrenzenden Schleimhaut hinausreicht und dabei eine ausgeprägt verbreiterte Hornschicht erkennen lässt. Der Begriff ist aber falsch gewählt, da eine

Hyperplasie eine reaktive Vermehrung von Zellen suggeriert und hier ein dysplastischer bzw. neoplastischer Prozess vorliegt. Atypische verruköse Proliferation und verruköse Dysplasie sind daher besser geeignete Begriffe und sollten verwendet werden, um das Rezidiv- und Progressionsrisiko nicht zu unterschätzen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zeigen PVL-assoziierte Veränderungen ein dichtes, lichenoides Begleitinfiltrat (▣ Abb. 3e).

Klinisch werden vier Stadien unterschieden:

1. Umschriebene und flache (homogene) Leukoplakie
2. Diffuse und multifokale Leukoplakie

**Tab. 3** Klinische und histopathologische Kriterien für die Diagnose eines oralen Lichen planus entsprechend eines Vorschlags der American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology [21]

Klinische Kriterien	Histopathologische Kriterien
Multifokale symmetrische Verteilung	Bandartiges oder fleckförmiges, v. a. lymphozytäres Infiltrat in der Lamina propria, begrenzt auf die Grenzschicht zwischen Epithel und Lamina propria
Weiße und rote Läsionen in einer der nachfolgenden Konfigurationen: 1) Retikulär/papulös 2) Atroph (erythematös) 3) Erosiv (ulzerativ) 4) Plaque 5) Bullös	Hydropische Degeneration der Basalzellschicht
	Lymphozytäre Exostosen
	Fehlen einer Epitheldysplasie
	Fehlen von verrukösen Epithelveränderungen
Läsionen sind nicht nur an Orten vorhanden, die mit Kautabak in Berührung waren	
Läsionen sind nicht nur benachbart oder in unmittelbarem Kontakt zu Zahnfüllmaterial ausgebildet	
Läsionen sind nicht nach der Einnahme neuer Medikamente entstanden	
Läsionen sind nicht in Zusammenhang mit der Verwendung zimthaltiger Substanzen entstanden	

- Langsam progredientes horizontales und exophytisches (verruköses) Wachstum mit erythroplakischen Veränderungen
- Übergang in invasives Karzinom

Sobald sich die Läsion unter das Niveau der Basalmembran der benachbarten Mukosa absenkt, spricht man von einem verrukösen Plattenepithelkarzinom, das wie auch die verruköse Dysplasie kaum zytologische Atypien aufweist (Abb. 3f). Diese Tumoren sind hochdifferenziert und wachsen mit einer breiten und plumpen Infiltrationsfront in die Tiefe. Charakteristischerweise haben sie eine exzellente Prognose und infiltrieren für gewöhnlich keine Lymph- oder Blutgefäße. In etwa 20% der Fälle kommen allerdings Mischformen mit konventionellen Plattenepithelkarzinomen vor, die, sofern der konventionelle Anteil nicht  $\leq 2$  mm ausmacht, prognostisch gewöhnlichen Plattenepithelkarzinomen gleichen. Die Diagnose eines verrukösen Karzinoms kann daher nur am Resektat gestellt werden, da bioptisch eine konventionelle Plattenepithelkarzinomkomponente verpasst werden kann [24, 27, 28].

#### Fazit für die Praxis

- Die richtige Einordnung von OPMD bleibt eine interdisziplinäre Herausforderung, wobei eine zuverlässige histopathologische Diagnostik immer auch eine Mitbeurteilung im klinischen Kontext erfordert.
- Neuere Erkenntnisse in der molekularen Pathogenese von oralen Plattenepithelkarzinomen und Vorläuferläsionen stimmen eher pessimistisch, dass zeitnah prognostische und/oder prädiktive Marker verfügbar sein könnten. Der Prozess erscheint hierfür zu zufällig, unvorhersehbar und uneinheitlich.
- Die Epitheldysplasie ist die morphologisch zentrale Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko in der Mundhöhle und sollte durch erfahrene Patholog:innen diagnostiziert werden, um eine klinisch sinnvolle Risikostratifizierung zu ermöglichen.

#### Korrespondenzadresse



#### Prof. Dr. med. Daniel Baumhoer

Knochentumor- und DÖSAK Referenzregister, Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel  
Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz  
daniel.baumhoer@usb.ch

**Funding.** Open access funding provided by University of Basel

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Baumhoer und T.E. Reichert geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

- Muller S, Tilakaratne WM (2022) Oral potentially malignant disorders. In: Odell EW (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)

2. Muller S, Tilakaratne WM (2022) Oral cavity and mobile tongue tumours: Introduction. In: Odell EW (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)
3. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL et al (2018) Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 47:633–640
4. Holmstrup P (2018) Oral erythroplakia-What is it? *Oral Dis* 24:138–143
5. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P et al (2011) Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med* 40:677–683
6. Woo SB (2024) Leukoplakia, Erythroplakia, Oral Dysplasia, and Squamous Cell Carcinoma. In: *Oral Pathology*. Elsevier, Philadelphia, USA, S 275–337
7. Meng L, Jiang Y, You J et al (2023) IRF4 as a novel target involved in malignant transformation of oral submucous fibrosis into oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 13:2775
8. Warnakulasuriya S, Chen THH (2022) Areca Nut and Oral Cancer: Evidence from Studies Conducted in Humans. *J Dent Res* 101:1139–1146
9. Nagtegaal ID, Arends MJ, Salto-Tellez M (2019) Colorectal adenocarcinoma. In: Odze RD (Hrsg) WHO Classification of Digestive System Tumours. IARC Press, Lyon, France, S 177–187
10. Vigneswaran N, Kujan O, Kurago ZB et al (2022) Oral epithelial dysplasia. In: Muller S, Odell EW, Tilakaratne WM (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)
11. Cross W, Graham TA, Wright NA (2016) New paradigms in clonal evolution: punctuated equilibrium in cancer. *J Pathol* 240:126–136
12. Fisher JC (1958) Multiple-mutation theory of carcinogenesis. *Nature* 181:651–652
13. Sottoriva A, Kang H, Ma Z et al (2015) A Big Bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet* 47:209–216
14. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS et al (2013) Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 153:666–677
15. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al (2011) Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 144:27–40
16. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S et al (2021) Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis* 27:1947–1976
17. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A et al (2006) Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 42:987–993
18. Makarev E, Schubert AD, Kanherkar RR et al (2017) In silico analysis of pathways activation landscape in oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia. *Cell Death Discov* 3:17022
19. Zaini ZM, Neat M, Stokes A et al (2020) DNA aneuploidy and tissue architecture in oral potentially malignant disorders with epithelial dysplasia assessed by a 10 locus FISH panel. *Oncol Rep* 43:877–885
20. Odell EW (2021) Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis* 27:1993–2007
21. Cheng YS, Gould A, Kurago Z et al (2016) Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial

## Current WHO classification of oral potentially malignant disorders (OPMD)

Oral squamous cell carcinoma usually develops through precursor lesions, which the World Health Organization (WHO) classification lists and describes as oral potentially malignant disorders (OPMD). In the new edition of the classification, which was published online as a beta version in early 2022 and is expected to be published as a print version in early 2024, numerous conceptual changes and in-depth clarifications are included that will be described in this article. For a deeper understanding, various hypotheses on the molecular pathogenesis of carcinoma development are also outlined and their implications for the diagnosis of precursor lesions discussed. As the morphologically crucial indicator lesion, oral epithelial dysplasia, including its classification and prognosis, is described. Finally, special subtypes, such as lichenoid dysplasia and proliferative verrucous leukoplakia, are presented in critical context with the current literature.

### Keywords

Oral leukoplakia · Dysplasia · Oral squamous cell carcinoma · Oral lichen planus · Mouth mucosa

- Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 122:332–354
22. Dudhia BB, Dudhia SB, Patel PS et al (2015) Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution. *J Oral Maxillofac Pathol* 19:364–370
  23. Shearston K, Fateh B, Tai S et al (2019) Oral lichenoid dysplasia and not oral lichen planus undergoes malignant transformation at high rates. *J Oral Pathol Med* 48:538–545
  24. Eisenberg E, Fitzpatrick S, Kallarakal TG et al (2022) Proliferative verrucous leukoplakia. In: Muller S, Odell EW, Tilakaratne WM (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)
  25. Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Muller S et al (2021) Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head Neck Pathol* 15:572–587
  26. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MN et al (2018) A Retrospective 20-Year Analysis of Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Progression to Malignancy and Association with High-risk Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol* 12:500–510
  27. Lingen M, Fujii S, Hille J et al (2022) Oral squamous cell carcinoma. In: Muller S, Odell EW, Tilakaratne WM (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)
  28. Bishop JA, Vigneswaran N, Zain RB et al (2022) Verrucous carcinoma of the oral cavity and mobile tongue. In: Muller S, Odell EW, Tilakaratne WM (Hrsg) WHO Classification of Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France (<https://tumourclassification.iarc.who.int/>)

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.