

Epitheliale Vorläuferläsionen

Differenzialdiagnostik, Entartungspotenzial und Therapie

Epitheliale Vorläuferläsionen der Mundschleimhaut sind häufig. Das Risiko, dass aus einer Läsion ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom entsteht, variiert. In diesem Artikel sollen neben der Diagnostik und Differenzialdiagnostik auch auf die Behandlungsmöglichkeiten dieser Läsionen und auf die Abgrenzung gegenüber harmlosen Läsionen eingegangen werden.

Priv.-Doz. Dr. Dr. Matthias Kreppel^{1,3}, Dr. Tim Backhaus², Dennis Akuamo-Boateng^{1,3}, Priv.-Doz. Dr. Dr. Martin Scheer⁴, Priv.-Doz. Dr. Hans-Joachim Nickenig^{1,3}, Univ.-Prof. Dr. Dr. Joachim E. Zöller^{1,3}, Priv.-Doz. Dr. Dr. Daniel Rothamel^{1,3}

■ In der WHO-Klassifikation von 2005 wurde der einheitliche Begriff der epithelialen Vorläuferläsion für Läsionen der Mundschleimhaut, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle behaftet sind, eingeführt. Dieser Begriff ersetzt die früheren Bezeichnungen wie Präkanzerosen, prämaligne Zustände und epitheliale Dysplasien.¹

Orale epitheliale Vorläuferläsion

Formen

Die mit Abstand häufigste klinische Erscheinung der oralen epithelialen Vorläuferläsion ist die Leukoplakie.² Die Definition dieses Begriffes geht auf den Dermatologen Ernst Schwimmer aus dem Jahre 1877 zurück, der die Leukoplakie als einen „weißen, nicht abwischbaren Fleck der Mundschleimhaut“ bezeichnete, „der weder klinisch noch histologisch einer anderen Erkrankung zugeordnet werden kann“. Weitere, weitverbreitete orale Vorläuferläsionen sind die Erythroplakie, erosive Formen des oralen Lichen planus (OLP) und in Südostasien zusätzlich die submuköse Fibrose.³ Weitere, jedoch seltener vorkommende Formen der oralen Vorläuferläsionen sind die aktinische Keratose im Bereich der Unterlippe, die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL), der diskoide Lupus erythematodes, Immundefizienz-Syndrome und die seltenen vererbten Formen des Mundhöhlenkarzinoms wie der Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase-Mangel.^{4,5}

Epidemiologie und Ätiologie

Die weltweite Prävalenz für epitheliale Vorläuferläsionen liegt zwischen ein bis fünf Prozent, wobei sich enorme geografische und geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen. Dabei fand sich eine erhöhte Prävalenz in Entwicklungsländern in Abhängigkeit von recht unterschiedlichen Expositionsmustern gegenüber Kanzerogenen.^{6,7} In Deutschland beträgt die Prävalenz für Männer 2,3 Prozent und für Frauen 0,9 Prozent.⁸ Zur Inzidenz

von oralen Vorläuferläsionen gibt es nur wenige Studien. Die Inzidenz variiert zwischen 0,6 bis 30,2/1.000 Menschen pro Jahr.⁹ In den Ländern der ersten Welt sind Leukoplakien eher Krankheiten des höheren Lebensalters mit einem Gipfel zwischen der fünften und sechsten Dekade,^{10,11} während das durchschnittliche Erstmanifestationsalter in Entwicklungsländern fünf bis zehn Jahre früher liegt.¹² Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Je nach Studie beträgt das Geschlechterverhältnis 1,37 : 1 bis 6 : 1.^{10,13} Leukoplakien können prinzipiell an allen Stellen der Mundhöhle auftreten. Prädilektionsstellen sind Wangenschleimhaut, die Zunge, der Mundboden und die Lippen.^{8,10,12,14}

Der größte Anteil der Leukoplakien ist mit Tabakkonsum assoziiert.¹⁵ Das Risiko ist um das Sechsfache erhöht.^{16–18} Die Anzahl der kanzerogenen und mutagenen Substanzen ist enorm, am wichtigsten sind Nitrosamine und aromatische Kohlenwasserstoffe wie das 3,4-Benzopyren.¹⁹ Alkohol gilt als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung von Leukoplakien, unabhängig von der Alkoholkonzentration der Getränke.²⁰ Kombiniertes Alkohol- und Nikotinkonsum führt zu einer 6- bis 15-fachen Risikosteigerung. Die Effekte sind nicht additiv, sondern multiplikativ, da Alkohol die Permeabilität der Mundschleimhaut für Kanzerogene des Tabaks erhöht.²¹ Als weitere Risikofaktoren gelten schlechte Mundhygiene, Eisenmangelanämie, mechanische Irritationen durch schlechtsitzenden Zahnersatz und eine Pilzinfektion mit *Candida albicans*.²² Seit einigen Jahren wird auch eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) als unabhängiger Risikofaktor diskutiert.^{23–25}

Klinisches Erscheinungsbild der oralen Leukoplakie

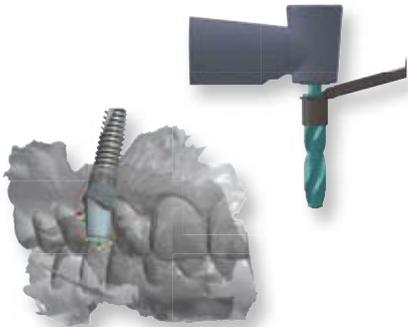
Leukoplakien zeigen ein äußerst variables klinisches Erscheinungsbild. Es wird die homogene und inhomogene Leukoplakie unterschieden. Beide Formen unterscheiden sich durch Begrenzung, Oberfläche, Profil, Dicke und Farbton.^{26,27} Eine homogene Leukoplakie hat eine flache, dünne, scharf begrenzte und gleichmäßig weiße Gestalt (Abb. 1). Das Risiko einer malignen Entartung ist gering. Die inhomogene Leukoplakie weist eine verruköse oder erosive Oberfläche auf, die Farbe variiert zwischen Weiß und Weiß-Rot (Erythroleukoplakie), wobei das Risiko einer malignen Transformation um ein Vielfaches erhöht ist.^{17,28} Eine Sonderform stellt die proliferative verruköse Leukoplakie dar, die durch multifokales Auftre-

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

2 Zahnarztpraxis Dres. Backhaus, Sankt Augustin

3 Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln

4 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Mühlenkreiskliniken – Johannes Wesling Klinikum Minden



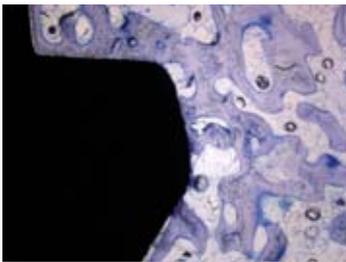
INNOVATIV.

Ob navigierte Implantation mittels Guided-Surgery, digitale Abformung oder die Herstellung von individuellen Abutments mit CAD/CAM Verfahren. Die Zukunft beginnt jetzt – mit alphatech®.



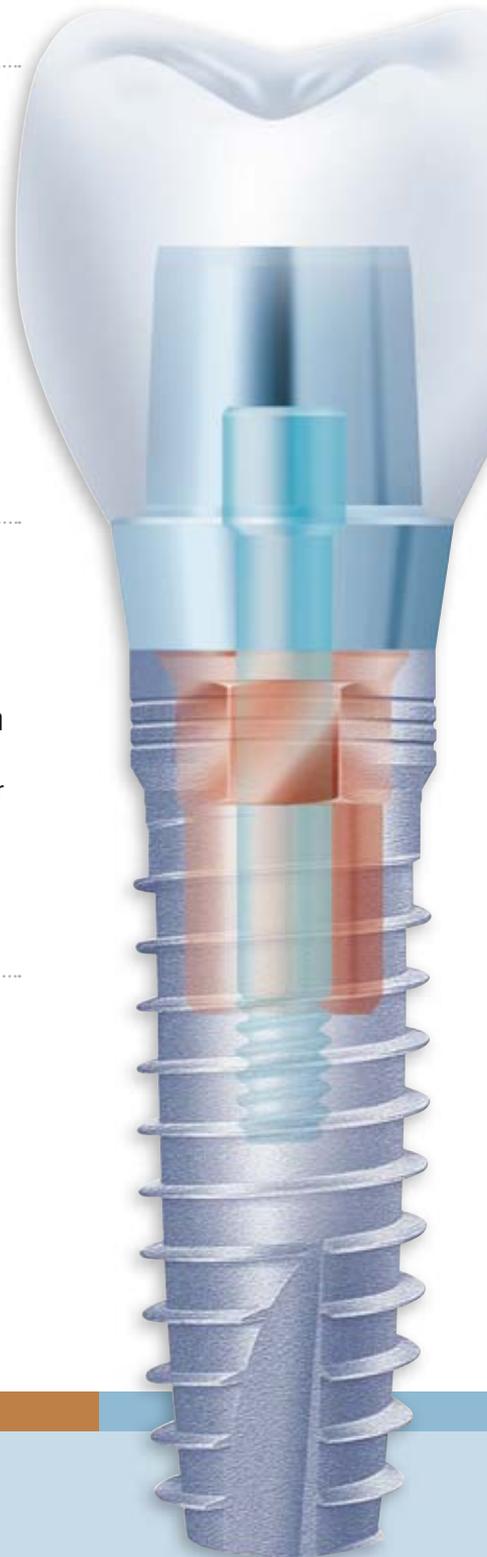
EINFACH.

Vom übersichtlichen OP-Tray mit allen benötigten Komponenten bis zum kompletten Spektrum an Versorgungsmöglichkeiten. Überflüssiges hat hier keinen Platz.



SICHER.

Sicherheit bietet das alphatech® System in allen Bereichen. Von der BONITex® Oberfläche, über Bohrer mit Tiefenstops bis hin zu einer separaten Schraube für alle prothetischen Aufbauten.



FreeTel: 0800 - 1500055

FreeFax: 08000 - 400044

www.alphatech-implantate.de

alphatech@henryschein.de



Abb. 1: Eine homogene Leukoplakie ist charakterisiert durch eine flache, dünne, scharf begrenzte und gleichmäßig weiße Gestalt. – **Abb. 2:** Die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) ist eine seltene, besonders aggressive Sonderform der oralen Leukoplakie.



ten, Therapierefraktärität und mit einem hohen Risiko der malignen Transformation assoziiert ist.²⁷

Proliferative verruköse Leukoplakie (PVL)

Die proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) ist eine seltene, besonders aggressive Sonderform der oralen Leukoplakie (Abb. 2).²⁹ In frühen Stadien ist diese Erkrankung nicht sicher von anderen Formen der oralen Leukoplakie zu unterscheiden, da es keine klinischen oder histomorphologischen Befunde gibt, die eine Abgrenzung erlauben.^{30,31} Für die PVL konnten bis zum heutigen Tage keine auslösenden Faktoren identifiziert werden, lediglich das weibliche Geschlecht im Alter ab 60 Jahre konnte als Risikofaktor identifiziert werden.^{32,33} Auf molekularer Ebene wurde in biopsierten Läsionen von Patienten mit PVL häufig ein Verlust der Heterozygotie auf Chromosom 9p beobachtet, ähnlich wie in squamösen intraepithelialen Neoplasien.²⁹

Klinisch verläuft die PVL in vier Phasen:

1. Fokale frühe Präsentation;
2. Räumliche Ausdehnung im zeitlichen Verlauf;
3. Entwicklung einer warzenartigen Erscheinung;
4. Entartung zum invasiv wachsenden Karzinom.

Momentan gibt es keine kurative Behandlung für die PVL. Am besten lassen sich die verrukösen Läsionen mit dem CO₂-Laser abtragen oder mit photodynamischer Therapie behandeln. Konservative Therapieversuche

blieben bislang allesamt erfolglos.³⁴ Da eine Heilung der PVL momentan nicht möglich ist, empfiehlt es sich, zusätzlich zu chirurgischen Maßnahmen, das Augenmerk auf eine engmaschige Kontrolle zu richten, um invasiv wachsende Tumore frühzeitig zu erkennen.

Erythroplakie

Ursprünglich wurde der Begriff Erythroplakie dazu verwendet, präkanzeröse, rote Läsionen im Bereich des Penis zu beschreiben. Entsprechend der WHO-Klassifikation wurde die orale Erythroplakie definiert als „eine rötlich scheinende Läsion der Mundschleimhaut, die weder klinisch noch histologisch einer anderen Erkrankung zugerechnet werden kann“.³⁵ Im Vergleich zu oralen Leukoplakien gibt es wenige Studien zur Prävalenz. Die Angaben schwanken zwischen 0,02 bis 0,2 Prozent.^{36,37} Vom klinischen Aspekt ist die Erythroplakie meistens flach oder unterhalb des Schleimhautniveaus gelegen (Abb. 3). Manchmal finden sich rötliche Anteile zusammen mit weißen Flecken, was als Erythroleukoplakie bezeichnet wird (Abb. 4). Bevorzugte Lokalisationen sind der Mundboden, der weiche Gaumen und die vorderen Anteile der Zunge. Typischerweise finden sich keine Beschwerden, einige Patienten klagen jedoch über ein brennendes oder raues Gefühl.³⁸ Ähnlich wie bei oralen Leukoplakien sind Tabak- und Alkoholkonsum die wichtigsten Risikofaktoren.³⁶ Im histopathologischen Befund findet sich im Vergleich zur oralen Leukoplakie statt einer verstärkten Ke-



Abb. 3: Vom klinischen Aspekt ist die Erythroplakie meistens flach oder unterhalb des Schleimhautniveaus gelegen. – **Abb. 4:** Rötliche Anteile zusammen mit weißen Flecken werden als Erythroleukoplakie bezeichnet.

Auslösende Faktoren des oralen Lichen planus und der oralen lichenoiden Reaktion

- Psychischer Stress (Angst, Depression)
- Genetische Faktoren
- Diabetes mellitus
- Chronische Hepatitis C-Infektion
- Graft-versus-Host-Reaktion nach Knochenmarktransplantation
- Überempfindlichkeitsreaktion auf dentale Werkstoffe (Amalgam, Komposite, Acrylate)
- Medikamente wie β -Blocker, ACE-Hemmer, Thiazid-Diuretika, Tetrazykline, Sulfonylharnstoffe, Phenothiazine, Penicillamin, Goldsalze, Chloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), antiretrovirale Medikamente bei HIV, PEG-Interferon- α

Abb. 5

ratinisierung eher ein atrophisches Epithel. Dysplastische Veränderungen auf zellulärer Ebene finden sich häufig.³⁸ Die Entartungsrate der oralen Erythroplakie ist mit mehr als 50 Prozent die höchste unter den oralen Vorläuferläsionen.³⁷ Daraus leitet sich auch die Therapie ab. Obwohl, wie bei allen oralen Vorläuferläsionen, die Eliminierung von möglichen Noxen und anderen Ursachen wichtig ist, ist eine längere klinische Verlaufskontrolle hier nicht angezeigt. Es steht die vollständige Exzision im Vordergrund. Ob die laserchirurgische Exzision von Vorteil ist, konnte bislang in Studien nicht belegt werden.³⁷

Oraler Lichen planus

Eine der häufigsten und am weitesten verbreitete Erkrankung der Mundhöhle ist der orale Lichen planus (OLP).³⁹ Der orale Lichen planus ist ein äußerst vielschichtiges Krankheitsbild, wobei es häufig zu Konfusion bei der Zuordnung der verschiedenen Formen kommt. Sowohl ätiologisch als klinisch-histologisch lassen sich verschiedene Formen unterscheiden⁴⁰: Die orale lichenoiden Reaktion (OLR) wird dabei als Variante des oralen Lichen planus verstanden. Dabei lässt sich die orale lichenoiden Reaktion einer entsprechenden Ätiologie, zum Beispiel Medikamenten wie β -Blockern, Sulfonylharnstoffe, nichtsteroidale Anti-Rheumatika (NSAR), Goldsalze und Phenothiazine oder dentale Wirkstoffe wie Amalgam zuordnen.^{41–43} Sowohl klinisch als auch histologisch ist eine Unterscheidung beider Formen kaum möglich, manchmal lässt sich mithilfe eines Patch-Tests eine Überempfindlichkeitsreaktion bei einer OLR feststellen.^{42,44} Die genaue Ätiologie des oralen Lichen planus und der oralen lichenoiden Reaktion ist weitestgehend unbekannt. Jedoch wurden einige prädisponierende Faktoren identifiziert (Abb. 5). Es scheint sich um eine T-zellvermittelte Autoimmunreaktion zu handeln, bei der zytotoxische CD8⁺ T-Lymphozyten die Apoptose basaler Keratinozyten in der Mukosa auslösen, indem sie ein bis jetzt nicht sicher identifiziertes Oberflächenantigen angreifen.⁴⁵ Dabei geht man davon aus, dass die auslösenden Agentien, seien es nun Medi-

kamente, dentale Werkstoffe oder bakterielle oder virale Infektionen, die Antigenexpression induzieren.^{46,47}

Klinisch unterscheidet man beim oralen Lichen planus und der oralen lichenoiden Reaktion sechs Verlaufsformen, von denen drei weiß (retikulär, papulär und plaqueförmig) und drei rot (erosiv-ulzerierend, atrophisch und bullös) sind.^{48–50} Am häufigsten kommt mit Abstand die retikuläre Form vor. Typischerweise zeigt sich ein bilateral symmetrischer Befall, der häufig im Bereich der Wangenschleimhaut auftritt und eine charakteristische weiße Streifung aufweist, die als Wickham'sche Streifung bezeichnet wird (Abb. 6). Es können allerdings auch alle anderen Anteile der Mundhöhle befallen sein. Selten klagen die Patienten über Beschwerden, manchmal wird ein Rauigkeitsgefühl angegeben. Häufiger Beschwerden finden sich bei den rötlichen Formen. Gerade bei der erosiv-ulzerierenden Form klagen die Patienten häufig über starkes Brennen und Schmerzen im Bereich der Läsionen.⁵¹ Die Diagnose des OLP erfolgt klinisch und histologisch. Neben der Symptomatik ist der histomorphologische Befund wegweisend⁴⁰: Charakteristisch sind eine Hyperkeratose mit verbreitertem Stratum spinosum, eine Liquefaktion der Basalzellschicht, ein bandförmiges eosinophiles subepitheliales Infiltrat aus Lymphozyten, ein Fehlen oder sägezahnförmiges Aussehen der epithelialen Reteleisten und das Vorhandensein von Civattekörperchen.^{52–55} Bei den Civattekörperchen handelt es sich um degenerierte Keratinozyten, die aus Kolloid bestehen und sich als homogene eosinophile Kügelchen darstellen.⁵⁶ Zytomorphologische Kennzeichen der Dysplasie wie vermehrte und atypische Mitosefiguren sowie eine Zell- und Kernpolymorphie zählen hingegen nicht zu den Diagnosekriterien des oralen Lichen planus.⁴⁰ Der Aspekt der malignen Transformation eines oralen Lichen planus ist nach wie vor kontrovers, da es keine prospektiven Beobachtungsstudien gibt. Die momentane Datenlage geht auf retrospektive Nachbeobachtungsuntersuchungen zurück.^{57,58} Je nach Studienlage wird das Risiko einer malignen Transformation mit 0,2 bis 5,3 Prozent angegeben, wobei fast nur die erosiven und atrophischen Formen entarten.^{59–61} Die Kontrollintervalle in der Nachsorge bei oralem Lichen planus sollen vier Monate nicht überschreiten (S2k-Leitlinie zur Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen, www.dgzmk.de).



Abb. 6: Retikuläre Form: bilateral symmetrischer Befall, häufig im Bereich der Wangenschleimhaut, mit charakteristischer weißer Streifung (Wickham'sche Streifung).

Die Therapie des OLP und OLR besteht einerseits in der Ursachenbeseitigung, andererseits ist sie symptomatisch. Im Vergleich zu anderen oralen Vorläuferläsionen ist eine chirurgische Entfernung nicht vorgesehen.⁵¹ Patienten mit einer retikulären Form des oralen Lichen planus ohne klinische Beschwerden bedürfen keiner Behandlung.⁶² Zunächst sollten Faktoren wie Tabakkonsum, schlechtsitzender Zahnersatz und Alkoholkonsum ausgeschaltet werden.⁶³ Eine gute Mundhygiene und regelmäßige Mundspülungen mit Chlorhexidin verbessern die Symptomatik.⁶⁴ Am besten untersucht und am weitesten verbreitet sind topische Steroide. Als besonders effektiv erwiesen haben sich Triamcinolon-Acetonid (Volon A Haftsalbe®) 0,1 Prozent, ein mittelpotentes lokalwirksames Steroid, Fluocinolon-Acetonid 0,1 Prozent, ein höherpotentes Steroid, und hochpotente Steroide aus der Gruppe der halogenierten Kortikosteroide, wie Clobetasol-Propionat 0,05 Prozent, wodurch bei vielen Fällen eine Komplettremission erreicht werden konnte.⁶⁵⁻⁶⁷ Erweisen sich die Mundschleimhautläsionen als therapierefraktär gegenüber topischen Steroiden, so kann ein Wechsel auf andere topisch wirksame Substanzen, wie zum Beispiel Ciclosporin A oder Tacrolimus, vorgenommen werden. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass es sich beim Einsatz dieser Medikamente um einen „off-label-use“ handelt, da diese Medikamente eigentlich zur Behandlung anderer Erkrankungen vorgesehen sind.^{40,63}

Submuköse Fibrose

Bei der submukösen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die zur Entzündung und Fibrosierung der Lamina propria und des tieferen submukösen Bindegewebes führt. Im Verlauf kommt es dadurch zu einer Mundöffnungsbehinderung und einer Versteifung der Mundschleimhaut.⁶⁸ Meistens ist die Wangenschleimhaut betroffen, allerdings können auch alle anderen Anteile der Mundhöhle und des Pharynx befallen werden.⁶⁹ Besonders häufig ist das Auftreten der submukösen Fibrose mit dem in Südostasien verbreiteten Betelnuss-Kauen assoziiert.⁷⁰⁻⁷³ Maligne Transformationen bei submuköser Fibrose sind in der Literatur ausführlich dokumentiert.^{9,72,74-78}

Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen und deren Vorläuferläsionen

Die frühe Diagnostik von oralen Plattenepithelkarzinomen beziehungsweise das Erkennen von epithelialen Vorläuferläsionen mit einem Entartungsrisiko ist für die Verbesserung der Prognose der Patienten von enormer Bedeutung, da die Wahrscheinlichkeit, an einem oralen Plattenepithelkarzinom zu versterben, mit zunehmendem Tumorstadium steigt.^{79,80} Lediglich zehn Prozent der Mundhöhlenkarzinome fallen durch ge-



Abb. 7



Abb. 8

Abb. 7: Klinisches Bild einer SIN II-Leukoplakie. – **Abb. 8:** VELscope-Bild einer SIN II-Leukoplakie.

zielte Früherkennungsmaßnahmen oder als Zufallsbefunde auf, was im Umkehrschluss bedeutet, dass 90 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Symptome wie Schwellung der Halslymphknoten, Schmerzen oder auch Störungen der Kaufunktion aufweisen, die auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hindeuten. Dazu addiert sich noch eine Diagnoseverzögerung von durchschnittlich zwei bis vier Monaten durch den behandelnden Arzt oder Zahnarzt, was die Prognose der Patienten weiter verschlechtert.⁸¹ Die Zahlen weisen auf die überragende Bedeutung der frühen Diagnose eines Mundhöhlenkarzinoms und der Vorläuferläsionen hin, die dann entsprechend behandelt werden können.⁸² Aufgrund der enormen Bedeutung der Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen und deren Vorläuferläsionen gibt es eine S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, die konkrete Empfehlungen zum Vorgehen bei Mundschleimhautveränderungen gibt und sich an Zahnärzte, Oralchirurgen, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und Hals-Nasen-Ohrenärzte wendet (www.dgzmk.de). Eine große Herausforderung stellt dabei die Differenzierung von Vorläuferläsionen mit hohem Entartungsrisiko und solchen mit geringem Entartungsrisiko dar. Dazu wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten verschiedene Techniken entwickelt, die mehr oder weniger erfolgreich sind und im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Jede Veränderung der Mundschleimhaut wird zunächst klinisch durch Inspektion und Palpation diagnostiziert. Die klinische Beschreibung einer Leukoplakie zur Risikoabschätzung beispielsweise ist jedoch nur bedingt hilfreich, da sich hinter dem klinischen Bild einer Leukoplakie eine Vielzahl unterschiedlicher, meist nicht neoplastischer Schleimhautveränderungen verstecken. Allerdings können sich auch hinter einer harmlos erscheinenden homogenen Leukoplakie eine dysplastische Veränderung oder ein invasiv wachsendes Karzinom verbergen.⁶ Im Rahmen der Diagnostik haben sich neben der histopathologischen Diagnosesicherung verschiedene Verfahren in der klinischen Routinediagnostik etabliert. Der Goldstandard zur Abklärung bleibt die histologische Sicherung durch Inzisions- oder Exzisionsbiopsie. Bei persistierenden und unklaren Befunden

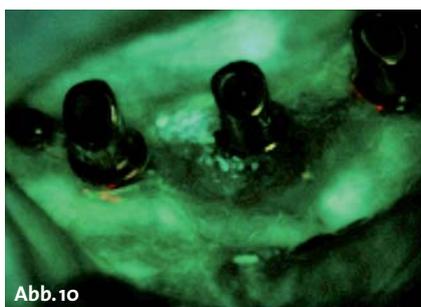


Abb. 9: Plattenepithelkarzinom. – Abb. 10: VELscope-Untersuchung.

kommt man an einer histologischen Diagnosesicherung nicht vorbei. Neben der klinischen Beurteilung der Mundschleimhaut haben sich in den letzten Jahren verschiedene nichtinvasive Verfahren etabliert, die den Behandler bei der Risikobeurteilung der Mundschleimhautveränderungen unterstützen.^{83–85}

Autofluoreszenz: Das VELscope System

Eine dieser Methoden ist das VELscope (Vision Enhanced Lesion scope), bei der man die Autofluoreszenz intra- und extrazellulärer Substanzen wie NADPH, FAD, Kollagen, Keratin und Porphyrine nutzt. Durch Absorption und Streuung durch Zellorganellen und eine geänderte Gewebearchitektur entstehen sichtbare Fluoreszenzveränderungen, die eine schnelle und nichtinvasive Untersuchung der Mundschleimhaut in Hinblick auf eine gestörte Gewebearchitektur ermöglichen. Der Nutzen der Gewebeautofluoreszenz wurde bereits auch bei bösartigen Erkrankungen der Haut, der Lunge und des Zervix uteri dokumentiert.^{86,87} Veränderungen mit einer Fluoreszenzauslöschung sind dabei prinzipiell verdächtig auf das Vorliegen einer oralen Vorläuferläsion.⁸⁸ Die Abbildungen 7 und 8 zeigen das klinische Bild und das VELscope-Bild einer SIN II-Leukoplakie. In Abbildung 9 zeigt sich klinisch das Bild eines Plattenepithelkarzinoms und in der VELscope-Untersuchung (Abb. 10) die Fluoreszenzauslöschung, die sich typischerweise bei invasiv wachsenden Karzinomen zeigt. In der aktuellen S2k-Leitlinie der DGZMK gibt es noch keine Empfehlung zum Einsatz von Autofluoreszenzverfahren in der Differenzialdiagnostik von Mundschleimhautveränderungen.

Toluidinblau-Färbung

Die Färbung von verdächtigen Mundschleimhautläsionen mit Toluidinblau ist eines der ältesten adjuvanten Verfahren in der Differenzialdiagnostik von Mundschleimhautläsionen (Abb. 11–14).^{89–91} Toluidinblau gehört zur Thiazingruppe der metachromatischen Farbstoffe und ist in der Lage, an DNA zu binden. Außerdem ist Toluidinblau löslich in Wasser und Alkohol. In der Theorie haben dysplastische und maligne Gewebe aufgrund der höheren Rate an Zellteilungen einen höheren DNA-Gehalt als gesundes Gewebe und färben sich somit stärker mit Toluidinblau an.^{92,93} Trotz hoher Sensitivität von circa 95 Prozent ist die schwache Spezifität von knapp 70 Prozent ein wesentliches Problem dieser Methode.^{94,95}

Bürstenbiopsie

Ein anderes etabliertes Verfahren zur Frühdiagnose von oralen Vorläuferläsionen und Mundhöhlenkarzinomen stellt die Bürstenbiopsie dar.⁹⁶ Das gewonnene Epithel wird auf einem Objektträger fixiert. Die Analyse kann entweder manuell durch den zytologisch erfahrenen Pathologen oder automatisiert erfolgen.⁹⁷ Zur Verbesserung der Aussagekraft können zusätzlich molekulare Untersuchungen am zytologischen Material durchgeführt werden, beispielsweise eine DNA-Bildzytometrie zur Bestimmung der DNA-Aneuploidie als Marker für die neoplastische Transformation.

chemolumineszenz: Das Vizilite-System

Chemolumineszenz: Das Vizilite-System

In den Vereinigten Staaten ist dieses Verfahren seit 2001 von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen. Es handelt sich dabei um einen Leuchtstab zur einmaligen Verwendung, der das Licht der Wellenlängen 430, 540 und 580 nm emittiert.⁹⁸ Dabei soll die visuelle Unterscheidung zwischen normaler Mukosa und weißen Mundschleimhautveränderungen unterstützt werden. Normales Epithel absorbiert dabei das Licht und sieht dadurch dunkler aus als hyperkeratinisierte oder dysplastische Veränderungen, die weiß erscheinen.⁹⁹ Dieser Farbunterschied ist dabei auf die unterschiedliche Dicke und auf die höhere Dichte von Zellkernen und mitochondrialer Matrix zurückzuführen, was zu einer Lichtreflexion im pathologisch veränderten Gewebe führt.⁹⁸

Speichel

Einige Ansätze beschäftigen sich mit dem Versuch, den Speichel von Patienten zur Identifikation von molekularen Markern zur Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen zu nutzen. Der Speichel gilt dabei als Spiegelbild des Körpers, in dem sich verschiedene physiologische und krankhafte Zustände des Körpers widerspiegeln. Wesentliche Vorteile des Speichels als Medium zur Früherkennung sind nichtinvasive und kostengünstige Entnahmen zu diagnostischen Zwecken.¹⁰⁰ Somit stellt die Verwendung von Speichel zur Früherkennung von Krankheiten ein erstrebenswertes Ziel dar. Aktuell wird Speichel schon verwendet zur Diagnostik des Kariesrisikos, von Parodontitis, Brustkrebs, Speicheldrüsenerkrankungen und auch viralen Systemerkrankungen wie Hepatitis C und HIV.¹⁰¹ Die Entwicklung neuer sensitiver Techniken zur Erkennung auch kleiner Mengen von Proteinen und RNA, wie der DNA-Microarray-Technik, trägt jedoch dazu bei, die Verwendung von Speichel als diagnostisches Medium weiter auszubauen.^{102–104}

Histologische Diagnosesicherung

Eine definitive Diagnose ist jedoch nur durch eine histologische Untersuchung möglich.^{105,106} Die Leitlinie der DGZMK empfiehlt eine histologische Diagnostik, wenn sich nach zwei Wochen unter Ausschaltung der Noxen keine Rückbildungstendenz zeigt, beziehungsweise,



Abb. 11



Abb. 12

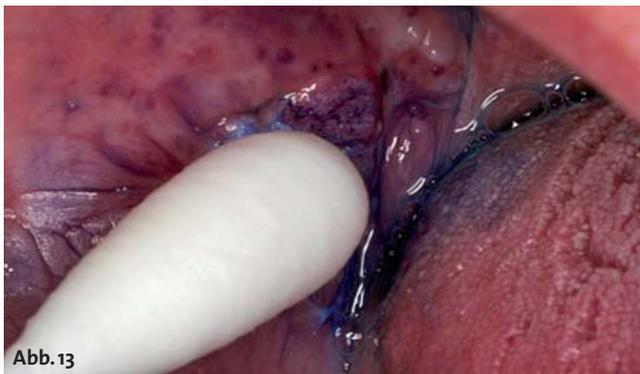


Abb. 13



Abb. 14

Abb. 11–14: Die Färbung von verdächtigen Mundschleimhautläsionen mit Toluidinblau ist eines der ältesten adjuvanten Verfahren in der Differenzialdiagnostik von Mundschleimhautläsionen.

wenn die Läsion nach spätestens vier Wochen nicht vollständig abgeheilt ist. Mikroskopisch lassen sich so das Vorhandensein beziehungsweise der Grad der epithelialen Dysplasie und invasives Wachstum beurteilen.⁷¹⁰⁷ Fünf Prozent der klinisch diagnostizierten Leukoplakien sind invasiv wachsende Plattenepithelkarzinome, in 25 Prozent der Fälle findet eine histologisch nichtinvasiv wachsende orale Vorläuferläsion statt.¹⁰⁸ Der Grad der histologisch ermittelten Dysplasie stellt die Grundlage für die verschiedenen Klassifikationssysteme oraler Vorläuferläsionen dar. Aufgrund der mangelnden Kenntnis geeigneter Marker und der im Vergleich zum Serum geringen Konzentration geeigneter Marker im Speichel steht die Erforschung von Speichel als Medium zur Früherkennung von Krankheiten noch am Anfang.

Histomorphologische Klassifikationssysteme oraler Vorläuferläsionen

In der aktuellen WHO-Klassifikation werden drei verschiedene histomorphologische Klassifikationssysteme für orale epitheliale Vorläuferläsionen als gleichberechtigt nebeneinander vorgestellt (Abb. 15).¹⁰⁹ Die aktuelle Klassifikation der WHO von 2005 unterscheidet zwischen hyperplastischen und dysplastischen Leukoplakien und unterscheidet dabei fünf Schweregrade.^{108,109} Histomorphologische Kriterien der Dysplasie umfassen sowohl den Verlust der Epithelschichtung als auch zytologische Atypien wie Kernpolymorphien, Nukleolenvergrößerung, hyperchromatische Kerne und atypische Mitosen.^{11,26,110} Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass es keine festen Kriterien gibt, um das Spektrum der Dysplasie exakt in leichte, mittlere und schwere Dysplasien einzuteilen. Studien haben ausgeprägte Unter-

schiede in der Beurteilung des Vorhandenseins und des Ausprägungsgrades der Dysplasien durch verschiedene Untersucher zeigen können.^{105,107} Um diesem Phänomen entgegenzuwirken, schlugen Kujat et al. ein binäres Gradingssystem vor, das die fünf Kategorien der WHO nur noch in „low-risk lesions“ und „high-risk lesions“ einteilt und so eine bessere Reproduzierbarkeit erzielt wird.¹¹⁰ Im Jahre 2005 wurde neben der WHO-Klassifikation das Konzept der squamösen intraepithelialen Neoplasie eingeführt und mit „SIN“ abgekürzt.^{11,108} Die squamöse intraepitheliale Neoplasie beschreibt den auf histologischen und zytologischen Kriterien basierenden Grad der epithelialen Architekturstörung und vermeidet dabei den Begriff der Dysplasie. Der Begriff der squamösen intraepithelialen Neoplasie beschreibt die intraepitheliale Neubildung bei erhaltener Basalmembran exakt, wohingegen Dysplasie ein mehrdeutiger Begriff ist: Er beschreibt einerseits zelluläre Atypien in epithelialen Zellverbänden, sowohl in Vorläuferläsionen als auch in invasiven Karzinomen. Zudem wird der Begriff der Dysplasie bei ossären Systemerkrankungen wie der fibrösen Dysplasie und anlagebedingten Anomalien verwendet.¹ Analog zur Dysplasie werden bei der squamösen intraepithelialen Neoplasie drei Stufen unterschieden: SIN I, SIN II und SIN III (Abb. 8). Wichtigstes Unterscheidungskriterium der SIN-Klassifikation zur WHO-Klassifikation ist die Zusammenfassung der schweren Dysplasie und des Carcinoma in situ zur hochgradigen SIN (SIN 3), da bei beiden Stufen ein identisches Entartungsrisiko von 90 Prozent vorliegt.¹⁰⁹

Damit verbunden sind entsprechende klinische Konsequenzen. Bei einer Epithelhyperplasie sind keine weiteren Kontrollen nötig. Regelmäßige Kontrollen in Abstän-



den von drei bis sechs Monaten sind bei niedriggradigen und mäßiggradigen intraepithelialen Neoplasien (SIN I und SIN II) notwendig, während bei einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie (SIN III) eine vollständige Entfernung der Läsion aufgrund einer Entartungswahrscheinlichkeit von 90 Prozent nötig ist (Abb. 9).¹⁰⁹

Die dritte von der WHO momentan akzeptierte ist die Ljubljana-Klassifikation für squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL), die im deutschsprachigen Raum wenig gebräuchlich ist.¹¹¹ Sie wurde vor mehr als 40 Jahren für die Beschreibung laryngealer Präkanzerosen entwickelt.¹¹² Obwohl die prognostische Qualität dieser Klassifikation in Studien nachgewiesen wurde,^{111,113} konnte ein Nutzen für orale Vorläuferläsionen nicht nachgewiesen werden.¹¹⁴

Zweck aller Klassifikationssysteme ist die Einteilung der verschiedenen Dysplasiegrade in Abhängigkeit vom Risiko der malignen Transformation. Die größte Studie an 210 Patienten mit oralen Vorläuferläsionen konnte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Entartungsrate von Patienten mit dysplastischen Leukoplakien und Patienten mit Leukoplakien ohne Dysplasie feststellen, jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Dysplasie und Entartungsrate.¹¹⁵ Der Grund für dies scheint jedoch zu sein, dass Leukoplakien mit hohem Dysplasiegrad nach einer Biopsie vollständig exzidiert wurden. Andere Studien kamen dabei zu ähnlichen Ergebnissen.^{7,116}

Neben dem Dysplasiegrad gibt es jedoch noch andere Faktoren, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko assoziiert sind.^{2,117} Um diesen Faktoren Rechnung zu tragen, wurde von van der Waal et al. eine Stadiengruppierung für orale Vorläuferläsionen entworfen, die neben dem Vorhandensein einer Dysplasie auch die flächige Ausdehnung der Läsion, die Lokalisation in der Mundhöhle und das klinische Erscheinungsbild (homogen/inhomogen) berücksichtigt.¹¹⁸

Behandlung von oralen Vorläuferläsionen

Bis zum heutigen Tag gibt es kein einheitliches Behandlungskonzept, mit dem das Risiko einer malignen Transformation von oralen Leukoplakien ausgeschaltet werden kann.¹¹⁹ Es stehen verschiedene chirurgische und konservative Verfahren zur Auswahl. Die Ergebnisse dieser Studien sind recht unterschiedlich, was unter anderem an unterschiedlichen Einschlusskriterien und an unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen liegt. Verschiedene Therapiestrategien mit Versuchen der Chemoprävention mit Mitteln wie Vitamin A brachten keine langfristigen Erfolge oder verhinderten eine maligne Transformation von epithelialen Vorläuferläsionen.

Maligne Transformation oraler epithelialer Vorläuferläsionen

Die Datenlage zur malignen Transformation oraler Leukoplakien ist nicht einheitlich. Je nach Studie wird die Häufigkeit zwischen 0,1 und 18 Prozent angegeben.^{7,12,25} Während man in den westlichen Staaten eine Entartungsrate von circa einem Prozent annimmt, muss man in Entwicklungsländern von einer höheren Transformationsrate ausgehen.¹¹⁹ Schwankende Angaben (zwischen 16 und 62 Prozent) existieren darüber, wie häufig Karzinome de facto aus oralen Vorläuferläsionen oder de novo aus der oralen Mukosa entstehen.^{120,121} Aufgrund der schlechten Prognose von oralen Plattenepithelkarzinomen ist die Identifikation von zuverlässigen Markern und Indikatoren, die ein hohes Entartungsrisiko anzeigen, von besonderer Bedeutung.^{79,122} Bei der Beurteilung des Entartungsrisikos müssen jedoch drei Punkte berücksichtigt werden, welche die Rate an malignen Transformationen beeinflussen^{9,123}: Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Studie, die selektive Behandlung von Patienten in Abhängigkeit verschiedener klinischer Kriterien und die Studienart (klinikbasierte Studien versus Feld-

Blöcke - Späne - Granulate

• OsteoGraft

Allogene Transplantate für das Hart- und Weichgewebe-Management

- ermöglicht neues Knochenwachstum via Osteoinduktion
- ermöglicht neues Knochenwachstum via Osteokonduktion
- OsteoGraft-Produkte sind nach AMG zugelassen



• EpiFlex (Azelluläre Dermis)

• CortiFlex (flexibler Corticalspan)



formbar/biegsam und lange Standzeit für:

- Schalenteknik
- Auflagerungsplastik
- vertikale und horizontale Knochenaugmentation
- Parodontaltherapien
- exponierte Implantate

• Granulate (DBM/ Corticalis/ Spongiosa)



• OsteoScrew Block- und Spanfixierung



• OsteoTac Membranfixierung



ARGON DENTAL
FRANZ-KIRSTEN-STR. 1
55411 BINGEN AM RHEIN
Email: info@argon-dental.de
Web: www.argon-dental.de
Fon: 06721-3096-0
Fax: 06721-3096-29

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

Abb. 15: Drei verschiedene histomorphologische Klassifikationssysteme für orale epitheliale Vorläuferläsionen (WHO-Klassifikation).

studien, die die Gesamtbevölkerung einbeziehen). Abbildung 16 liefert eine Übersicht über Risikofaktoren der malignen Transformation.

Tabakkonsum gilt gemeinhin als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung von epithelialen Vorläuferläsionen; sein Einfluss auf die Entartung von Leukoplakien wird jedoch kontrovers diskutiert.⁶ Während eine prospektive Studie aus Taiwan einen Einfluss des Tabakkonsums auf die Entartung von oralen Leukoplakien nachweisen konnte, wurde diese Assoziation nicht in allen Studien festgestellt.^{14,124} Ebenfalls umstritten ist der Einfluss des Geschlechts als möglicher Risikofaktor für eine maligne Transformation von oralen Vorläuferläsionen. Indische Studien ergaben hier ein höheres Entartungsrisiko bei Männern, was mit Tabakkonsum in Zusammenhang gebracht wurde. Studien aus Europa hingegen zeigen eine größere Rate von malignen Transformationen bei Frauen.^{7,9,14,123} Die höhere Entartungsrate wird auf die höhere Prävalenz von Dysplasien bei Frauen mit oralen Leukoplakien zurückgeführt.¹²⁵ Ein weiterer wichtiger Einfluss auf die Gefahr einer malignen Transformation wird der Lokalisation von oralen Leukoplakien zugeschrieben.¹²⁶ Bei

Leukoplakien im Bereich der Wangenschleimhaut wird eine Entartungsgefahr von nur 2,9 Prozent angegeben, wohingegen Leukoplakien der Zunge und des Mundbodens mit 27 Prozent beziehungsweise 13 Prozent Entartungsraten angegeben werden.¹²⁷ Nachdem Pindborg 1963 erstmalig den Einfluss des klinischen Erscheinungsbildes auf die Entartungsgefahr oraler Leukoplakien beschrieb, wurde in vielen Studien eine höhere Entartungsgefahr für inhomogene Leukoplakien im Vergleich zu homogenen Leukoplakien festgestellt.^{17,115,119,128} Der Dysplasiegrad wird gemeinhin als wichtiger Risikofaktor für die maligne Transformation epithelialer Vorläuferläsionen angesehen, da er, wie oben beschrieben, als Grundlage für die Klassifikation von oralen Vorläuferläsionen fungiert.^{11,126,129} Der Dysplasiegrad gilt zwar als guter Anhaltspunkt für die Behandlung von Vorläuferläsionen, wobei jedoch immer beachtet werden muss, dass sich auch aus Leukoplakien ohne dysplastische Veränderungen invasive Plattenepithelkarzinome entwickeln können.^{105,115} Klinische Parameter, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko einhergehen, spielen eine wichtige Rolle, obwohl sie nur wenig spezifisch sind. Nur wenige Studien

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

Abb. 16: Risikofaktoren der malignen Transformation.

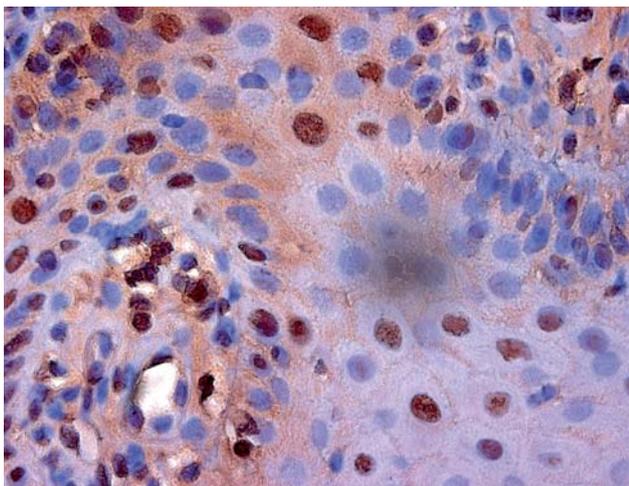


Abb. 17: Drei- bis fünffach erhöhtes Risiko einer malignen Transformation durch Nachweis von HPV-DNA in oralen Vorläuferläsionen.

konnten effiziente Strategien zur Prävention einer malignen Transformation von epithelialen Vorläuferläsionen zeigen. Was hauptsächlich daran liegt, dass es schwierig ist, Patienten mit einem erhöhten Entartungsrisiko sicher zu identifizieren.¹³⁰ Der Einfluss nichtchirurgischer Behandlungskonzepte auf die maligne Transformation in Leukoplakien gilt als gering. Für den Einsatz von topischer Bleomycinapplikation und die Gabe von Vitamin A konnte nur ein geringer therapeutischer Effekt nachgewiesen werden.^{131,132} Studien konnten zeigen, dass die vollständige Exzision der Leukoplakien mit einem adäquaten Sicherheitsabstand in Verbindung mit einer engmaschigen Nachsorge die maligne Transformationsrate signifikant reduziert.^{115,133}

Einige Studien zeigen, dass molekulare Eigenschaften von oralen Leukoplakien entscheidend sind, um die Aggressivität von Vorläuferläsionen zu bestimmen, was im Folgenden an einigen ausgewählten Beispielen erörtert wird.¹⁰⁶ In den letzten Jahren konnte durch den Nachweis der Humanen Papillomaviren (HPV)-Subtypen 16, 18 und 31 in bis zu 50 Prozent der Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes und deren Vorläuferläsionen ein Einfluss von onkogenen Viren auf die orale Karzinogenese nachgewiesen werden,^{134,135} wobei das Protein p16^{INK4a} die cyclinabhängigen Kinasen 4 und 6 hemmt.

Diese Kinasen führen ungehemmt zu einer Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (pRb). Dieses Protein pRB bindet unter physiologischen Bedingungen den Transkriptionsfaktor E2F, woraus resultiert, dass die Gene, die die Progression des Zellzyklus bewirken, nicht mehr transkribiert werden. Der Zellzyklus beziehungsweise die Zellproliferation wird dadurch gebremst. Durch die Phosphorylierung von pRB bleibt die Bindung von E2F aus, was eine Progression des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase bewirkt.¹³⁶ Hierdurch kommt es folglich auch zu einer gesteigerten Bildung von dem Protein p16^{INK4a}, was wiederum dazu führt, dass pRB nicht mehr phosphoryliert wird und so E2F wieder binden kann. Über diesen Rückkopplungsmechanismus wird der Zellzyklus normalerweise reguliert.

Das Risiko einer malignen Transformation wird durch den Nachweis von HPV-DNA in oralen Vorläuferläsionen um das Drei- bis Fünffache erhöht (Abb. 17).¹³⁷ Inwieweit der Nachweis von HPV-Einfluss auf die Prognose von Mundhöhlenkarzinomen hat, wird derzeit noch untersucht. Bislang ergaben sich jedoch Hinweise auf ein verbessertes Ansprechen HPV-positiver Tumoren auf eine Radiochemotherapie.¹³⁴

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

Fazit

Epitheliale Vorläuferläsionen der Mundschleimhaut kommen häufig vor, wobei das Risiko, dass aus einer Läsion ein invasiv wachsendes Plattenepithelkarzinom entsteht, variiert. Die mit Abstand häufigste klinische Erscheinung der oralen epithelialen Vorläuferläsion ist die Leukoplakie. Weitere verbreitete orale Vorläuferläsionen sind die Erythroplakie, erosive Formen des oralen Lichen planus (OLP) und in Südostasien zusätzlich die submuköse Fibrose. Als Ursache einer Leukoplakie wird größtenteils der Konsum von Tabak aufgeführt. Aber auch Alkohol gilt als ein eigenständiger Risikofaktor. Die Diagnose von Mundhöhlenkarzinomen erfolgt oftmals in einem bereits fortgeschrittenen Stadium, lediglich zehn Prozent fallen durch gezielte Früherkennungsmaßnahmen oder als Zufallsbefunde auf.

Neben der histopathologischen Diagnosesicherung haben sich im Rahmen der Diagnostik verschiedene Verfahren in der klinischen Routinediagnostik, aber auch nichtinvasive Verfahren etabliert, die den Behandler bei der Risikobeurteilung der Mundschleimhautveränderungen unterstützen. Zur Therapie der Erkrankung stehen verschiedene chirurgische und konservative Verfahren zur Auswahl, wobei die Ergebnisse dieser Studien recht unterschiedlich sind. Derzeit gibt es kein einheitliches Behandlungskonzept, mit dem das Risiko einer malignen Transformation von oralen Leukoplakien ausgeschaltet werden kann. ■



KONTAKT

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Kreppel

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und interdisziplinäre Poliklinik für Orale Chirurgie und Implantologie der Universität Köln
Kerpener Straße 62
50931 Köln
Tel.: 0221 478-96594
mattheskreppel@yahoo.de

