

Diagnostik und Therapie von prämaligen Mundschleimhautveränderungen

| Dr. Dr. Martin Scheer, Dr. Jörg Neugebauer, Dr. Thea Lingohr und Prof. Dr. Dr. Joachim E. Zöller

An bösartigen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens erkranken laut Daten des Robert Koch-Institutes ca. 10.000 Menschen im Jahr. Dabei tragen Männer ein fünfmal höheres Risiko als Frauen. Neben den bekannten Risikofaktoren wie chronischer Alkohol- und Tabakabusus sowie chronische, mechanische und entzündliche Reize, wurden in neuerer Zeit auch eine Infektion mit onkogenen humanen Papillomaviren (HPV) mit oralen Plattenepithelkarzinomen assoziiert.^{5,21,33}

In den letzten 20 Jahren konnte eine stetige Zunahme der Neuerkrankungen verzeichnet werden. Da Leuko- und Erythroplakien zu den häufigsten Vorläuferläsionen von manifesten Mundhöhlenkarzinomen zu rechnen sind, ist davon auszugehen, dass auch die Inzidenz von prämaligen Schleimhautläsionen zunimmt.^{7,35}

Neben Leuko- und Erythroplakien sind nach WHO-Definition noch andere, weitaus seltenere Krankheitsbilder den Präkanzerosen zuzuordnen:²⁵

- Sideropenische Dysphagie
- Oraler Lichen Planus
- Orale submuköse Fibrose
- Syphilis
- Diskoide Lupus erythematoses

- Xeroderma pigmentosum
- Epidermolysis bullosa.

Für Deutschland ist vor allem der Lichen ruber planus mit seinen erosiven Formen von Bedeutung.

Da die überwiegende Anzahl an Leukoplakien keine Beschwerden verursacht und nur ein Teil der Läsionen in ein invasives Karzinom übergeht, besteht die zentrale Frage darin, zu entscheiden, wann und welche Formen behandelt werden sollten. Bezogen auf die Frage der malignen Entartung, sind aus der Literatur Raten zwischen 0,13–17,5% bekannt.²⁴ Als Ursache für die große Variation kommen unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten und Kohor-

tengrößen sowie geografische Unterschiede und verschiedene Risikokonstellationen (Rauchen, Mangelernährung, Betelnusskauen etc.) infrage. Im Rahmen von drei kürzlich veröffentlichten Studien aus Nordirland, Taiwan und Dänemark mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren, wurde die Transformationsrate von Leukoplakien zwischen 0,4 und 3% angegeben (Tab. 1).^{6,8,12,27}

Laut Cowan et al. war ein signifikanter Unterschied in der Entartungshäufigkeit zwischen Dysplasien mit 9% und nichtdysplastischen Läsionen mit 0,4% nachweisbar.⁶ In der dänischen Untersuchung von Holmstrup et al. war das Risiko einer malignen Transformation von Leukoplakien bei den operativ behandelten Patienten dreimal so groß wie bei den nicht operativ behandelten, dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Gruppenzuordnung nicht randomisiert erfolgte, sodass vermehrt Patienten mit suspekten Läsionen operativ behandelt wurden.⁸

Einen anderen Ansatz verfolgten Scheifele und Reichart, die anhand der Inzidenz von invasiven Mundhöhlenkarzinomen und Prävalenz von Leukoplakien die jährliche Transformationsrate in Europa auf ca. 1% schätzten.²⁷

| Autoren | N | Transformationsrate | Studiendesign | Follow-up |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|---------------|---|
| Cowan et al., 2001 (Nordirland) | 1.347 | 9 % für Dysplasien, 0,4 % für nicht-dysplastische Läsionen | retrospektiv | 47,8 Monate 64,5 Monate |
| Holmstrup et al., 2006 (Dänemark) | 236 (89 OP, 147 Ø OP) | 13 % bei den operierten Patienten, 4 % bei den nichtoperierten Patienten | retrospektiv | 6,8 Jahre (OP) 5,5 Jahre (keine OP) |
| Hsue et al., 2007 (Taiwan) | 1.458 | 3,02 % | retrospektiv | 42,64 Monate |
| Scheifele und Reichart, 2003 | | Jährliche Transformationsrate ≈ 1 % | Modell | |

Tab. 1: Aktuelle Transformationsraten von Leukoplakien.

Statt Sprühnebel! Der **Schaum.**

Preiswert, praktisch, professionell: Die NETdental PraxisProdukte.

NEU

Schaum-
Desinfektion!

1 **Kein Sprühnebel**

Kein Sprühen, sondern schäumen:
Die NETdental Schaum-Desinfektion
ist aerosol-, alkohol- und aldehydfrei!
95 % weniger Allergierisiko in
der Praxis – Empfehlung des RKI.

2 **Einfach schäumen**

Schaum auf allen zu reinigenden
Flächen mit dem Drywipes Maxx
Wischtuch gleichmäßig verreiben,
1 Minute trocknen lassen, fertig –
so einfach ist das!

3 **Jetzt probieren**

200 ml Schaum-Desinfektion im
Spender + 50 x Drywipes Maxx
Wischtuch jetzt zum Probier-Preis:
6,99 €, inkl. Versandkosten,
zzgl. MwSt.
Kostenlos faxen: 0800 - 638 336 8,
zum Ortstarif anrufen:
01805 - 638 336.

Jetzt
Probier-Paket
bestellen!

NETdental

So einfach ist das.



Abb. 1a–b: Normale Zungenschleimhaut (a: klinisches Bild, b: VELScope®-Aufnahme). – Abb. 2a–b: T2 Plattenepithelkarzinom des rechten Mundbodens auf dem Boden einer inhomogenen Leukoplakie mit Auslöschung der Fluoreszenz im hinteren Anteil und bakteriell bedingter, orangener Fluoreszenz im vorderen Anteil (a: klinisches Bild, b: VELScope®-Aufnahme).

Prognostische Marker

Neben der Morphologie sind die Größe, die Lokalisation, die Histologie und molekulare Marker für die Transformation von Bedeutung.⁴ Bezogen auf die Größe konnten Holmstrup et al. in einer aktuellen Studie nachweisen, dass Läsionen größer als 200 mm² ca. fünfmal häufiger entarten als kleinere Läsionen.⁸ Der Goldstandard in der Beurteilung von suspekten Mundschleimhautveränderungen ist trotz der großen Fortschritte auf dem Gebiet der Bürstenbiopsie und -zytologie derzeit noch die Entnahme einer Biopsie.²⁶ Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Biopsien gibt Auskunft

über den Grad der Dysplasie. Der Grad der Dysplasie ist von prognostischer Relevanz, da mit zunehmendem Grad die Rate des Entartungsrisikos steigt.²⁸ Die Bewertung des Dysplasiegrades als „Architekturstörung mit zytologischen Atypien“ ist laut Abbey et al. jedoch schlecht reproduzierbar und beinhaltet eine hohe Interobservervariabilität.¹ Als nichtinvasives Screeningverfahren (VELScope®) wurde die Gewebefluoreszenz von einigen amerikanischen und kanadischen Arbeitsgruppen propagiert.^{19,23} Mithilfe von fluoreszierendem Licht einer bestimmten Wellenlänge (400–460 nm) kann die Mundschleimhaut unter-

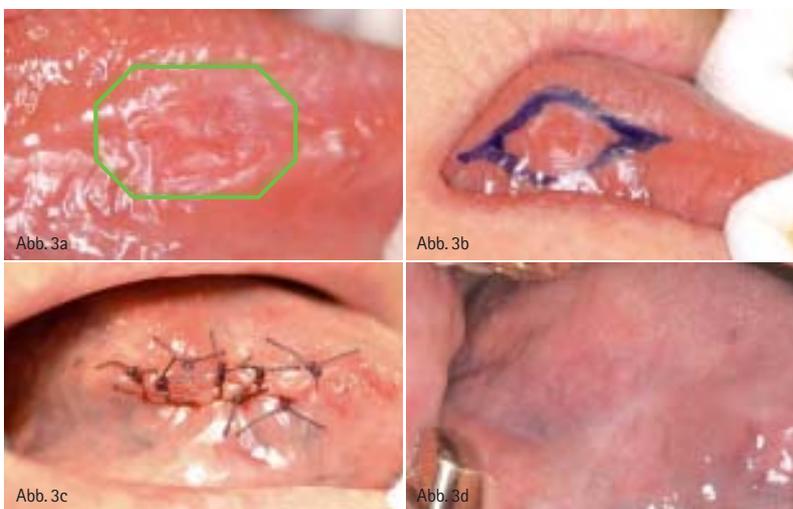


Abb. 3a–d: Resektion eines Carcinomata in situ der rechten Zunge (a: Ausgangsbefund, b: Resektionsgrenzen, c: postoperativer Befund, d: sechs Monate postoperativ).

sucht werden. Die normale Autofluoreszenz von unverändertem Gewebe zeigt dabei eine grüne Farbe (Abb. 1). Dysplasien und auch invasive Karzinome erscheinen durch die physikalischen und biochemischen Veränderungen der Gewebearchitektur deutlich dunkler (Abb. 2). Als Ergänzung ist hier, wie auch bei anderen Screeningverfahren, die Entnahme einer Biopsie aus dem minderfluoreszierenden Areal notwendig.

Behandlungsmöglichkeiten

Vor jeder operativen oder konservativen Behandlung von Schleimhautläsionen insbesondere von inhomogenen Leuko- oder Erythroplakien sollte eine histologische Sicherung prätherapeutisch durchgeführt werden. Für die eigentliche Therapie stehen verschiedene Optionen zur Verfügung (Tab. 2).

Das älteste und am weitesten verbreitete Verfahren zur Behandlung von Mundschleimhautveränderungen ist die operative Entfernung. Bei kleinflächigen Läsionen kann eine operative Entfernung häufig problemlos durchgeführt werden (Abb. 3). Bei größeren Veränderungen ist nach der operativen Entfernung eine Deckung des Schleimhautdefizites z.B. mit Spalthaut notwendig. Der Vorteil der operativen Behandlung ist die Möglichkeit der vollständigen histologischen Aufarbeitung der Läsion. Die Narbenbildung und der größere operative Aufwand sind als Nachteile zu werten.

Die Behandlung mittels Laservaporisation oder -exzision setzt das entsprechende Equipment (CO₂- oder Nd:YAG-Laser) voraus. Der Vorteil der laserchirurgischen Behandlung ist in der guten Sicht sowie Kontrolle der intraoperativen Blutung zu sehen. Bei ausgedehnteren Läsionen im Wangen-, Zungen- oder Gaumenbereich sind die Narbenbildung und die postoperativen Schmerzen gering. Als nachteilig ist zu werten, dass die Wundheilung einen längeren Zeitraum in Anspruch nimmt, als auch, dass bei der Vaporisation oberflächlicher Läsionen kein Gewebe zur pathohistologischen Aufarbeitung zur Verfügung steht (Abb. 4). In einer aktuellen Untersuchung von Ishii et al. aus dem Jahre 2004 betrug die Rezi-

divrate von Leukoplakien nach laserchirurgischer Entfernung 29%, während die Transformationsrate bei 1,2% lag. In Analogie zur operativen Entfernung gibt es auch für die laserchirurgische Behandlung von Leukoplakien keine evidenzbasierten Daten zur Wirksamkeit.

Antimykotische Therapie

Die Infektion mit Candida (orale Candidiasis) wird im Allgemeinen als Kofaktor für die maligne Transformation von Leukoplakien angesehen, da 1987 von Krogh et al. nachgewiesen wurde, dass durch Candida Subspezies krebserregende Nitrosamine gebildet werden (Abb. 5).¹⁷ Vor allem durch Prothesen können Druckstellen und -ulcera entstehen, die mit Candida species infiziert werden. Über eine Besiedlung der Prothesenunterseite kommt es zu einer Reinfektion. Zusätzlich zur Korrektur, ggf. Unterfütterung der Prothese, sollte eine Diagnostik und ggf. eine Therapie mit Antimykotika vom Polypen oder Azol Typ für sieben bis zehn Tage durchgeführt werden. Kürzlich wurde zur Behandlung der oralen Candidiasis eine mukoadhäsive Schleimhauttablette (Miconazol Lauriad, Loramyc®) zur Behandlung der oropharyngealen Candidiasis entwickelt, die nach einmaliger Einnahme über einen längeren Zeitraum Miconazol in den Speichel abgibt.

Chemoprävention

Als Chemoprävention wird gemäß der Definition von Sporn und Newton aus dem Jahre 1976 die „Gabe von natürlichen oder synthetischen Substanzen, die zu einer Inhibition der Tumorinduktion und Verhinderung der Progression führen“ bezeichnet. Dabei wird zwischen der Primärprävention als Prävention einer malignen Transformation von Vorstufen und der Sekundärprävention als Prävention von Zweitkarzinomen nach erfolgter Tumorbehandlung unterschieden.³⁰ Bei den Studien zur Primärprävention wurden überwiegend Vitamin A-Derivate und Antioxidantien wie alpha-Tocopherol und Ascorbinsäure topisch oder systemisch eingesetzt. Die Ansprechraten variierten zwischen 3–91%.



Abb. 4a–d: Laserablation einer Leukoplakie mit geringgradiger Dysplasie im Weichgaumen (a: Ausgangsbefund, b: postoperativ, c: vier Wochen postoperativ, d: zwei Monate postoperativ).

In der überwiegenden Anzahl von Studien kam es zu Rezidiven nach Beendigung der Studie. Da das Nachbeobachtungsintervall ebenfalls stark variierte, lassen sich keine evidenzbasierten Daten zur Verminderung der malignen Transformation extrahieren, wenn-



Abb. 5: Pseudomembranöse Candidainfektion im Gaumen.

gleich in den allermeisten Studien die Leukoplakien unter Behandlung ein deutliches Ansprechen zeigen.^{10, 29, 31, 32} Auf der anderen Seite führten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Vitamin A-Derivaten zu einer hohen Zahl von Studienabbrüchen.¹⁰ Neben der Prävention der malignen Transformation wurden die oben erwähnten Substanzen auch zur Verhütung von Zweitkarzinomen nach erfolgter Tumorbehandlung eingesetzt (Sekundärprävention). Zweitkarzinome traten bei 1,5–7% der Pa-

tienten auf^{15, 20} und vermindern die Überlebenschancen signifikant. In den Neunzigerjahren wurden drei Studien durchgeführt. Nur Hong et al. konnten eine Verminderung der Rate an Zweitkarzinomen gegenüber der Placebogruppe zeigen (4% versus 24%, p=0,005), jedoch war ebenso wie bei den anderen Studien eine hohe Rate an toxischen Reaktionen auf Vitamin A-Säure nachweisbar.¹¹ In den anderen beiden Studien von Bolla et al. und Jyothirmayi et al. konnte kein positiver Effekt nachgewiesen werden, vielmehr traten in der Untersuchung von Jyothirmayi et al. sogar mehr Rezidive in der Behandlungsgruppe auf.^{2, 14} Auch in den neueren Studien mit über 3.600 eingeschlossenen Patienten und einer mehr als dreijährigen Behandlungsdauer konnte kein Vorteil im Hinblick auf das rezidivfreie oder Gesamtüberleben nachgewiesen werden.^{16, 34} In den letzten Jahren wurde die Rolle der Cyclooxygenase als Schlüsselenzym des Arachnidonsäurestoffwechsels intensiv untersucht. Der Schluss

ANZEIGE

degré K
Die Meister des Lichtes
www.degreit.com
Behandlungskomfort und -sicherheit



Abb. 6: Mechanisch bedingte Leukoplakie (b) im Bereich der rechten Zunge durch eine abstehende Gussklammer (a) an Zahn 47 (Pfeile).

liegt nahe, dass die Gabe von Inhibitoren der Cyclooxygenase zu einer Verminderung der malignen Transformation auch in der Mundhöhle führen. In zwei Fall-Kontroll-Studien mit mehr als 3.000 Patienten konnte durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) eine 67%- bzw. 25%ige Reduktion der Rate an Kopf-Hals-Karzinomen nachgewiesen werden.^{3,13} Als Grund für diese Beobachtung wurde sowohl die antiinflammatorische Wirksamkeit der ASS-Einnahme als auch die fehlende Aktivierung von Karzinogenen aus dem Zigarettenrauch durch Blockierung der Cyclooxygenase angesehen.^{9,22} Sowohl in prämaligen Mundschleimhautläsionen als auch invasiven Plattenepithelkarzinomen konnte eine Überexpression der Cyclooxygenase-2 (COX-2) nachgewiesen werden.

Photodynamische Therapie

Als weitere Therapie wurde in drei Studien die photodynamische Therapie (PDT) zur Behandlung von Leukoplakien erprobt. Bei diesem Verfahren wird Aminolävulininsäure in Form einer Creme aufgetragen und anschließend mit einem Diodenlaser bestrahlt. In der Untersuchung von Kübler et al. konnte

bei fünf der eingeschlossenen zwölf Patienten eine komplette und bei vier eine partielle Remission beobachtet werden.¹⁸ Zusammengefasst lässt sich anhand der vorliegenden Daten zur PDT keine evidenzbasierte Behandlungsempfehlung aussprechen.

Beseitigung von Reizfaktoren

Ein zentraler Punkt bei der Behandlung von prämaligen Mundschleimhautveränderungen stellt die Beseitigung lokaler und systemischer Reizfaktoren dar. Störende Zahnkanten, Kronen- oder Prothesenteile führen in der anliegenden Schleimhaut zu korrespondierenden Schleimhautveränderungen (Abb. 6). Durch die regelmäßige Kontrolle und ggf. Beseitigung dieser Reizfaktoren kann das Risiko der malignen Entartung vermindert werden. Weiterhin sollte auch von zahnärztlicher Seite intensiv auf die Hauptrisikofaktoren von Mundhöhlenkarzinomen, den chronischen Tabak- und Alkoholabusus, eingegangen werden. Laut einer Studie von Khuri et al. ist der Verzicht auf das Rauchen die effektivste Maßnahme, nicht an einem Rezidiv eines Mundhöhlenkarzinoms zu erkranken.¹⁶

Fazit

Trotz einiger neuerer diagnostischer und therapeutischer Verfahren ist und bleibt die visuelle Inspektion der Schleimhäute des Mund- und Rachenraumes das einfachste, schnellste und preiswerteste Screeningverfahren für Mundhöhlenkarzinome. Größere und inhomogene Veränderungen, die sich zudem bei Palpation als induriert erweisen, sollten zur weiteren Abklärung umgehend an ein geeignetes Zentrum überwiesen werden.

Da Leukoplakien insbesondere bei Prothesenträgern mit Candida superinfiziert sein können, sollte nach Entnahme eines Abstriches eine antimykotische Therapie für 14d eingeleitet werden. In Bezug auf die Therapie von prämaligen Mundschleimhautläsionen sollten nach Probenentnahme höhergradige Dysplasien (II° und III°) sowie Carcinomata in situ exzidiert werden. Vom Standpunkt der evidenzbasierten Therapie konnte bei keinem Verfahren zur Behandlung oraler Leukoplakien eine Verringerung der Transformationsrate nachgewiesen werden. Die photodynamische Therapie und die Gabe chemopräventiver Substanzen sollte möglichst nur in kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Eine Literaturliste kann unter E-Mail: zwp-redaktion@oemus-media.de angefordert werden.

kontakt.



Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer
 Kerpener Straße 62
 50931 Köln
 Tel.: 02 21/4 78-57 91
 Fax: 02 21/4 78-73 60
 E-Mail: m.scheer@uni-koeln.de

| Operative Therapien | Nichtoperative Therapien |
|--|--|
| Chirurgische Entfernung (Exzisionsbiopsie) | Topische oder systemische Behandlung mit Antimykotika, Karotenoiden oder Retinoiden |
| Lasertherapie | Systemische Therapie (Chemoprävention) |
| | Photodynamische Therapie (PDT) |
| | Elimination prädisponierender Verhaltensweisen (Raucherentwöhnung, Alkoholkarenz) und lokaler Reizfaktoren |

Tab. 2: Therapiemöglichkeiten für prämalige Mundschleimhautveränderungen.

Dr. Jörg Thiele, Zahnarzt.



Am Anfang
ist es nur ein Plan.

Später werden Sie jeden Tag
stolz auf Ihre Praxis sein.

Praxisplanung mit Multident:
Kompetenz in Architekten-Qualität.

Mit einer professionellen Praxisplanung legen Sie den Grundstein für den wirtschaftlichen Erfolg. Und für Ambiente, Lebensqualität, Wohlfühlen. Für Sie selbst, für Ihr Team, für Ihre Patienten. Deshalb setzen wir bei Multident auf einen persönlichen Ansprechpartner für Ihr Projekt – Architekten oder Innenarchitekten, die sich um jedes Detail kümmern. Und dabei das große Ganze im Blick haben. Ob Sie neu bauen, umziehen, renovieren, ob nur ein Zimmer neu gestaltet werden soll oder eine komplette Klinik konzipiert wird – Praxisplanung mit Multident ist immer eines: Höchst persönlich.

Multident Dental GmbH
Mellendorfer Straße 7-9
30625 Hannover
Telefon 0511 53005-0
Fax 0511 53005-69

MULTIDENT

Höchst persönlich.

MULTIDENT
www.multident.de

Hannover Berlin Düsseldorf-Ratingen Frankfurt/Main Göttingen Hamburg Oldenburg Paderborn
Schwerin Rostock Steinbach-Hallenberg

EIN UNTERNEHMEN DER
ARSEUS
DENTAL DIVISION