

# Prämaligene Mundschleimhaut...

Fortsetzung von Seite 1

Neben Leuko- und Erythroplakien sind nach WHO-Definition noch andere, weitaus seltener Krankheitsbilder den Präkanzerosen zuzuordnen:<sup>25</sup>

- Sideropenische Dysphagie
- Orale Lichen Planus
- Orale submuköse Fibrose
- Syphilis
- Diskoider 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.<sup>24</sup> Als Ursache für die große Variation kommen unterschiedli-

nen mit 0,4% nachweisbar.<sup>6</sup> In der dänischen Untersuchung von Holmstrup et al. war das Risiko einer malignen Transformation von Leukoplakien bei den operativen 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.<sup>8</sup> 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.<sup>27</sup>

**Welche prognostischen Marker im Hinblick auf die maligne Transformation von Leukoplakien sind bekannt?** Neben der Morphologie (z. B. homogen versus inhomogen, Erythro- versus Leukoplakie) sind die Größe, die Lokalisation, die Histologie und molekulare Marker für die

des Entartungsrisiko steigt.<sup>28</sup> Die Bewertung des Dysplasiegrades als „Architekturstörung mit zytologischen Atypien“ ist laut Abbey et al. jedoch schlecht reproduzierbar und beinhaltet eine hohe Interobservervariabilität.<sup>1</sup>

Als nichtinvasives Screeningverfahren (VELScope<sup>®</sup>) wurde die Gewebefluoreszenz von einigen amerikanischen und kanadischen Arbeitsgruppen propagiert.<sup>19,23</sup> Mithilfe von fluoreszierendem Licht einer bestimmten Wellenlänge (400–460 nm) kann die Mundschleimhaut untersucht 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 minder fluoreszierenden Areal notwendig.

| 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<br>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)<br>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.

che Nachbeobachtungszeiten und Kohortengrößen 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).<sup>6,8,12,27</sup> Laut Cowan et al. war ein signifikanter Unterschied in der Entartungshäufigkeit zwischen Dysplasien mit 9% und nichtdysplastischen Läsio-

nen Transformation von Bedeutung.<sup>4</sup> Bezogen auf die Größe konnten Holmstrup et al. in einer aktuellen Studie nachweisen, dass Läsionen größer als 200 mm<sup>2</sup> ca. fünfmal häufiger entarten als kleinere Läsionen.<sup>8</sup> 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.<sup>26</sup> 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

**Behandlungsmöglichkeiten von prämaligen Mundschleimhautläsionen** 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

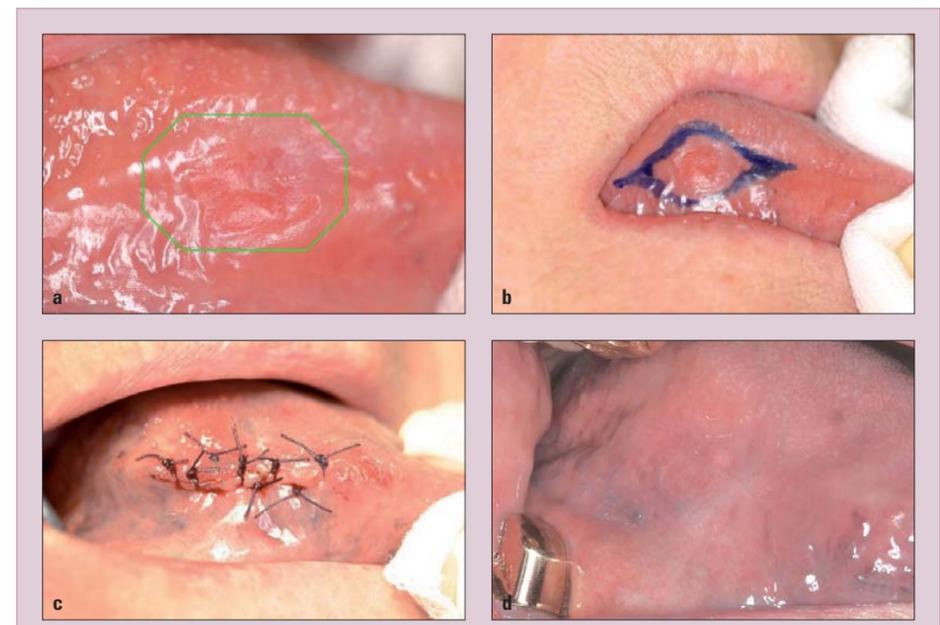


Abb. 3: Resektion eines Carcinomata in situ der rechten Zunge (a: Ausgangsbefund, b: Resektionsgrenzen, c: postoperativer Befund, d: sechs Monate postoperativ).



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

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 Laser vaporisation oder -exzision setzt das entsprechende Equipment (CO<sub>2</sub>- 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 Rezidivrate 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).<sup>17</sup> 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

nach einmaliger Einnahme über einen längeren Zeitraum Miconazol in den Speichel abgeben.

**Chemoprävention von Mundhöhlentumoren** 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 Zweitkarzino-



Abb. 5: Pseudomembranöse Candidainfektion im Gaumen.

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<sup>®</sup>) zur Behandlung der oropharyngealen Candidiasis entwickelt, die

men nach erfolgter Tumorbehandlung unterschieden.<sup>30</sup> 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%.

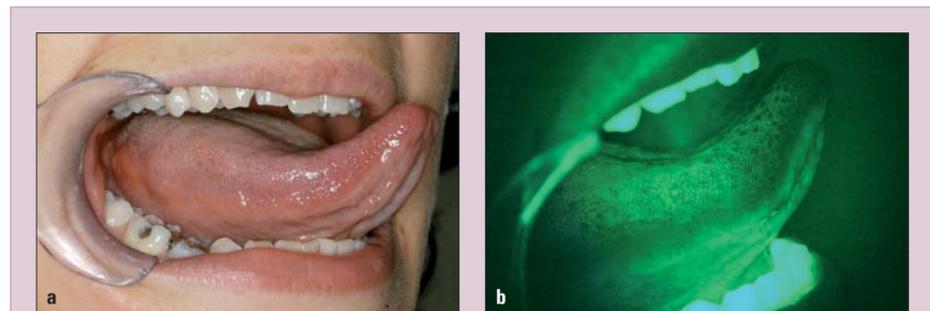


Abb. 1: Normale Zungenschleimhaut (a: klinisches Bild, b: VELScope<sup>®</sup>-Aufnahme).



Abb. 2: T4-Plattenepithelkarzinom des rechten Unterkiefers (Pfeile) mit Auslöschung der Fluoreszenz im Tumorareal (a: klinisches Bild, b: VELScope<sup>®</sup>-Aufnahme).