

Prämaligene Mundschleimhaut...

Fortsetzung von Seite 1

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

- 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.²⁴ Als Ursache für die große Variation kommen unterschiedli-

nen mit 0,4% nachweisbar.⁶ 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.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

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.²⁸ Die Bewertung des Dysplasiegrades als „Architektur- störung 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 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 minderfluoreszierenden 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 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.

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).^{6,8,12,27} Laut Cowan et al. war ein signifikanter Unterschied in der Entartungshäufigkeit zwischen Dysplasien mit 9% und nichtdysplastischen Läsio-

nen 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

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

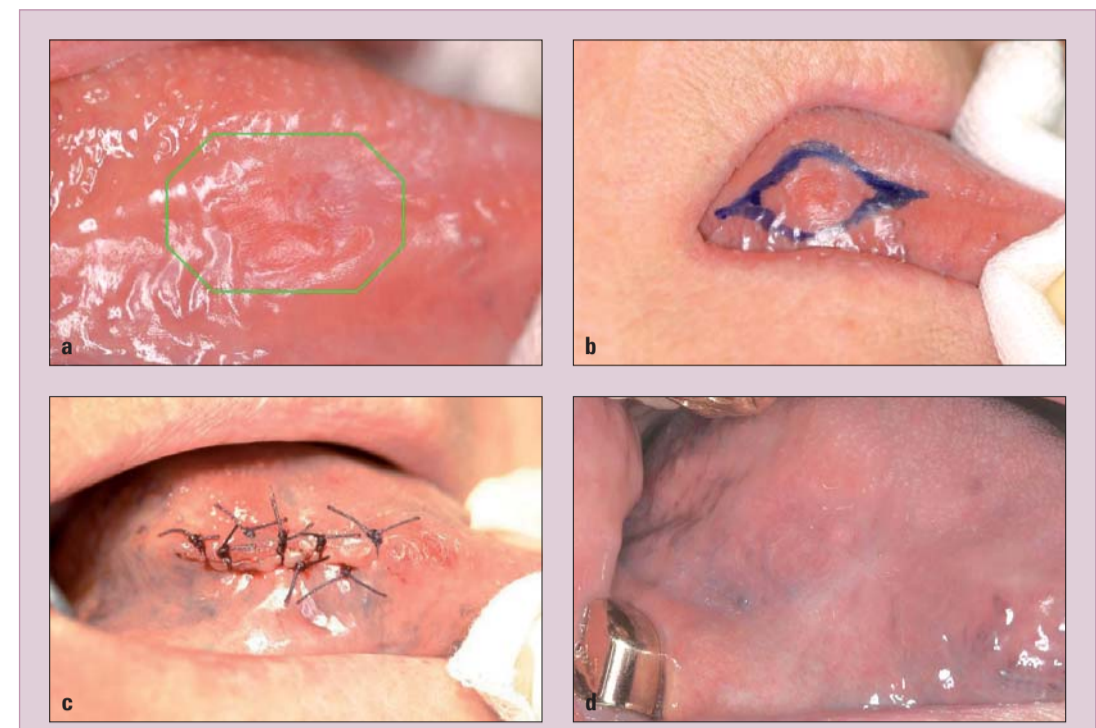


Abb. 3: Resektion eines Carcinomata in situ der rechten Zunge (a: Ausgangsbefund, b: Resektionsgrenzen, c: postoperativer Befund, d: sechs Monate postoperativ).

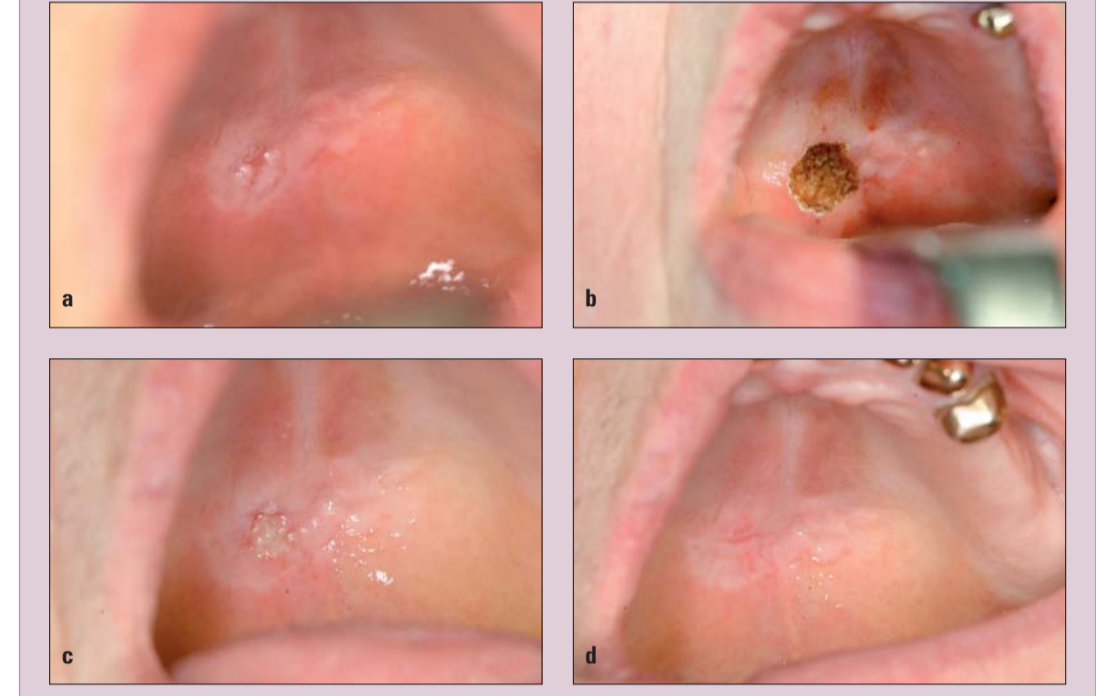


Abb. 4: Laserablation einer Leukoplakie mit geringgradiger Dysplasie im Weichgaumen (a: Ausgangsbefund, b: postoperativ, c: vier Wochen postoperativ, d: zwei Monate postoperativ).

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 Laserablation 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 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).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

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-

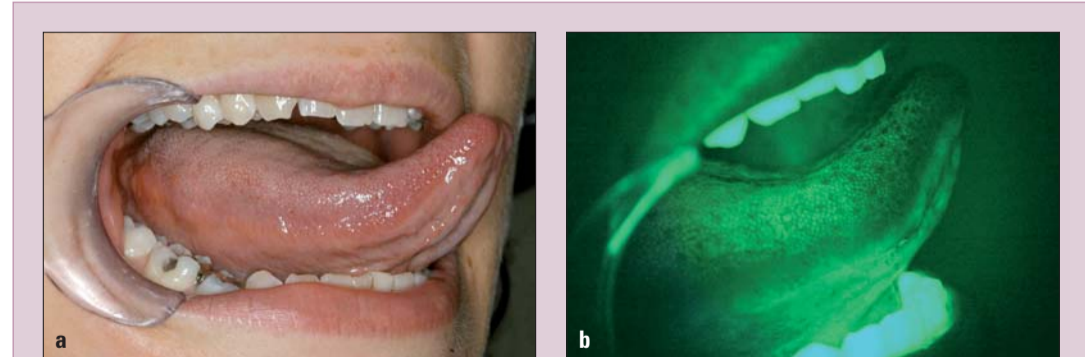


Abb. 1: Normale Zungenschleimhaut (a: klinisches Bild, b: VELScope[®]-Aufnahme).

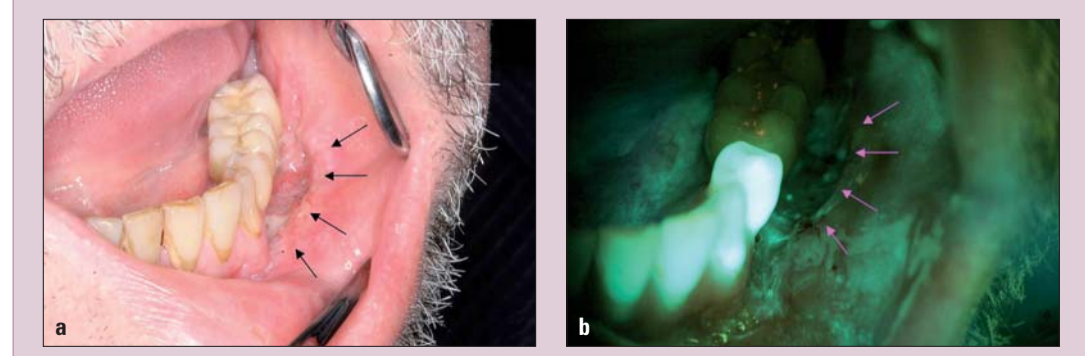


Abb. 2: T4-Plattenepithelkarzinom des rechten Unterkiefers (Pfeile) mit Auslöschung der Fluoreszenz im Tumorareal (a: klinisches Bild, b: VELScope[®]-Aufnahme).



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[®]) zur Behandlung der oropharyngealen Candidiasis entwickelt, die

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

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, Alkoholabstinenz) und lokaler Reizfaktoren

Tab. 2: Therapiemöglichkeiten für prä maligne Mundschleimhautveränderungen.

In der überwiegenden Anzahl von Studien kam es zu Rezidiven nach Beendigung der Studie. Da das Nachbeobachtungsintervall ebenfalls stark variierte und in lediglich vier Studien eine Placebogruppe mitgeführt wurde, lassen sich keine evidenzbasierten Daten zur Verminderung der malignen Transformation extrahieren, wenngleich in den allermeisten Studien die Leukoplakien unter Behandlung ein deutliches Ansprechen zeigten.^{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 Patienten auf^{15,20} und vermindern die Überlebenswahrscheinlichkeit 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 liegt nahe in Analogie zur Koloncarcinogenese, 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 Kopfhals-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 prä malignen 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 Aminolävulin säure 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 lokaler und systemischer Reizfaktoren
Ein zentraler Punkt bei der Behandlung von prä malignen 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. Mittels Anamnese und klinischer Untersuchung lassen sich bei fast allen mechanisch bedingten Schleimhautveränderungen die Ursachen identifizieren und beseitigen. 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 prä malignen Mundschleimhautläsionen sollten nach Probenentnahme höhergradige Dysplasien (II° und III°) sowie

Carcinoma 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. ☒

PN Adresse

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

PN Kurzvita

Dr. med. Dr. med. dent. Martin Scheer

- Geboren am 27. Juni 1967
- Studium der Medizin (Staatsexamen 1992) und Zahnmedizin (Staatsexamen 1996) an der Universität Heidelberg
- Weiterbildung zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an den Kliniken für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universitäten Heidelberg und Köln
- Promotion zum Dr. med. und Dr. med. dent.

- 2001 Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
- Seit 2003 Oberarzt an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität zu Köln
- 2006 Zusatzbezeichnung „Plastische Operationen“
- Hauptarbeitsgebiete: Tissue Engineering mit mesenchymalen Stammzellen aus Zähnen, COX-2 Expression in oralen Plattenepithelkarzinomen, Früherkennung und -behandlung von prä malignen Mundschleimhautveränderungen

ANZEIGE

D.E.T. CHAIRS L1

■ ■ ■ ■

Geben Sie sich nur mit dem Besten zufrieden...



Modell L1-S600Plus
Arztgerät schwenkbar auf der rechten Seite oder als Cartgerät L1-C600Plus.



Modell L1-C500
Arztgerät mit bis zu drei pneumatischen Instrumenten, ein Elektromotor und ein Ultraschallzahnsteinentferner optional.



Modell L1-Eco
Kleines Arzt-/Helfergerät mit 4 Instrumentenablagen schwenkbar von links nach rechts.

DKL GmbH
An der Ziegelei 1/3/4 · 37124 Rosdorf
Tel. 0551-50 06 0
Fax 0551-50 06 296
www.dkl.de · info@dkl.de



PN Anmerkung der Redaktion

Die hochgestellten Zahlen im Text beziehen sich auf Literaturangaben. Die entsprechende Literaturliste zum Artikel „Prä maligne Mundschleimhautveränderungen“ ist auf Anfrage unter folgender Adresse erhältlich:

PN Parodontologie Nachrichten
Oemus Media AG
04229 Leipzig
Holbeinstraße 29
Fax: 03 41/4 84 74-2 90
E-Mail: ch.wendt@oemus-media.de