

Deutsche Krebshilfe

gegründet von Dr. Mildred Scheel

90 90 93

Sparkasse KölnBonn
BLZ 370 501 98

269 100 000

Dresdner Bank Bonn
BLZ 370 800 40

2 009 090 013

Volksbank Bonn Rhein-Sieg eG
BLZ 380 601 86



**Helfen.
Forschen.
Informieren.**

ISSN 0946-4816

Oliver Driemel et al.

Erkennung oralen Risiko- läsionen in der zahnärztlichen Praxis

**Zahnarzt-
Exemplar**



Diese Broschüre entstand in Zusammenarbeit mit folgenden Fachgesellschaften:



Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKI)



Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)



Bundeszahnärztekammer e.V.



Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)



Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK)



Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Herausgeber:

Deutsche Krebshilfe e.V.

Buschstraße 32
53113 Bonn

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. Dr. O. Driemel et al.

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Universität Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

93053 Regensburg

Redaktion:

Isabell-Annett Beckmann, Deutsche Krebshilfe

Stand 3/2008

Druck auf chlorfreiem Papier

Art.-Nr. 180 0038



Prof. Dr. Dagmar Schipanski
Präsidentin der
Deutschen Krebshilfe

„Liebe Leserin, lieber Leser,

die Deutsche Krebshilfe hat in den vergangenen Jahren mit ihren vielfältigen Aktivitäten Verantwortung in unserer Gesellschaft übernommen, die beispielgebend ist. Sie hat Forschungen über Krankheitsursachen, Therapie und Diagnose tatkräftig unterstützt und damit unser Wissen über diese bedrohliche Krankheit erweitert. Zugleich wurde von der Deutschen Krebshilfe eine offene Diskussion über die Krankheit Krebs und aller damit verbundenen Aspekte in der Öffentlichkeit geführt. Diese Leistungen ließen sich nur dank der Hilfsbereitschaft vieler Hunderttausender Menschen verwirklichen, die mit ihrem ehrenamtlichen Einsatz, ihren Spenden, Aktionserlösen und Mitgliedsbeiträgen unsere Arbeit erst ermöglichen. Als Präsidentin der Deutschen Krebshilfe möchte ich mich aus ganzem Herzen in den Dienst der Bekämpfung dieser – noch – unbesiegtten Krankheit stellen. Damit auch künftig beraten, geforscht und aufgeklärt werden kann, brauchen wir weiterhin Sie und Ihre wohlwollende Unterstützung der Deutschen Krebshilfe.

Herzlichen Dank.“

Deutsche Krebshilfe Helfen. Forschen. Informieren.

- Information und Aufklärung über Krebskrankheiten und Möglichkeiten der Krebsvorbeugung
- Motivation, die jährlichen kostenlosen Früherkennungsuntersuchungen zu nutzen
- Verbesserungen in der Krebsdiagnostik
- Weiterentwicklungen in der Krebstherapie
- Finanzierung von Krebsforschungsprojekten/-programmen
- Gezielte Bekämpfung der Krebskrankheiten im Kindesalter
- Förderung der medizinischen Krebsnachsorge, der psychosozialen Betreuung einschließlich der Krebs-Selbsthilfe
- Hilfestellung, Beratung und Unterstützung in individuellen Notfällen

Die Deutsche Krebshilfe ist für Sie da.

Rufen Sie uns an:

Zentrale: 02 28/72 99 0-0, Mo - Fr 8 - 17 Uhr

Informationsdienst: 02 28/72 99 0-95, Mo - Fr 8 - 17 Uhr

Härtefonds: 02 28/72 99 0-94, Mo - Do 8.30 - 17 Uhr,
Fr 8.30 - 16 Uhr

Oder schreiben Sie uns:

Deutsche Krebshilfe, Buschstraße 32, 53113 Bonn

E-Mail: deutsche@krebshilfe.de

Oliver Driemel et al.

Erkennung oralen Risiko- läsionen in der zahnärztlichen Praxis

Ein Ratgeber
für Zahnärzte



Inhalt

Vorwort	5
Bedeutung der Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen	6
Orale Vorläuferläsionen	8
Klinisches Erscheinungsbild der Vorläuferläsionen	9
Klinisches Erscheinungsbild der prä malignen Konditionen	13
Histopathologische Einteilung nach der WHO-Klassifikation 2005	15
Anamnese	18
Klinische Untersuchung	19
Intraorale Inspektion	19
Intraorale Palpation	24
Klinischer Entscheidungsalgorithmus bei Mundschleimhautveränderungen	26
Diagnostische Hilfsmittel	28
Toluidinblau	28
5-Aminolävulinsäure (5-ALA)	29
Autofluoreszenz	30
Bürstenbiopsie (Oral CDx, DNA-Bildzytometrie, Immunzytochemie)	33
Fazit für die Praxis	39
Wertigkeit der diagnostischen Hilfsmittel zur Früherkennung	40
Hier erhalten Betroffene Informationen und Rat	42

Die Deutsche Krebshilfe ist eine gemeinnützige Organisation, die ihre Aktivitäten ausschließlich aus Spenden und freiwilligen Zuwendungen finanziert. Öffentliche Mittel stehen ihr nicht zur Verfügung. In einer freiwilligen Selbstverpflichtung hat sich die Organisation strenge Regeln auferlegt, die den ordnungsgemäßen, treuhänderischen Umgang mit den Spendengeldern und ethische Grundsätze bei der Spendenakquisition betreffen. Dazu gehört auch, dass alle Informationen der Deutschen Krebshilfe neutral und unabhängig sind.

Diese Druckschrift ist nicht zum gewerblichen Vertrieb bestimmt. Nachdruck, Wiedergabe, Vervielfältigung und Verbreitung (gleich welcher Art) auch von Teilen oder von Abbildungen bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Herausgebers.

„Deutsche Krebshilfe“ ist eine eingetragene Marke (DPMA Nr. 396 39 375)

Autoren	46
Adressen der Fachgesellschaften	49
Literatur	50
Informieren Sie sich	55
Informationen für Betroffene und Angehörige	55
Informationen zur Krebsvorbeugung und Krebsfrüherkennung	56



Sigmund Freud, geb. am 06.05.1856 in Freiberg, Nervenarzt und Begründer der Psychoanalyse, rauchte während seines Berufslebens bis zu 20 Zigarren am Tag und erkrankte 1923 an einem Plattenepithelkarzinom des rechten vorderen Gaumenbogens, welches sich auf dem Boden einer Leukoplakie entwickelt hatte. Er wurde während seiner Lehrtätigkeit in Wien und nach seiner Emigration nach London 1938 von dem Wiener Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen Professor Hans Pichler betreut. In der von Pichler aufgezeichneten Krankengeschichte wurde ein 16jähriger Leidensweg mit wiederholten Rezidiven und einem zunehmenden Gaumendefekt dokumentiert. Trotz insgesamt 12 Operationen und des wiederholten Einsatzes

von Radiumbestrahlung starb Freud am 23.09.1939 an den Folgen des metastasierenden Karzinoms.

Salvador Dali hat von Sigmund Freud bei einem Besuch im Juli 1939 eine Skizze angefertigt und später den von seiner Krankheit gezeichneten, aber noch geistig aktiven Psychoanalytiker in dem oben wiedergegebenen Bild dargestellt.

Vorwort

Sehr geehrte Zahnärztinnen, sehr geehrte Zahnärzte,

Mundhöhlenkarzinome sind in ihren physischen Auswirkungen so offensichtlich wie kaum eine andere Krebsart und daher für die Patienten auch aus psychischen und sozialen Gründen besonders schwer zu akzeptieren. Im Interesse der Betroffenen und angesichts signifikant schlechterer Überlebensraten bei einer auch nur kurzen Therapieverzögerung ist somit die Früherkennung dieser Karzinome außerordentlich wichtig.

Unter der Federführung der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Regensburg und in enger Zusammenarbeit mit anderen Kliniken entstand die hier vorliegende Broschüre „Erkennung oraler Risikoläsionen in der zahnärztlichen Praxis“, mit der die Deutsche Krebshilfe ihrem zentralen Anliegen, die Krebs-Früherkennung stetig zu verbessern, in einem weiteren Gebiet nachkommt.

Rein statistisch gesehen diagnostiziert jeder niedergelassene Zahnarzt nur etwa 0,18 neue Mundhöhlenkarzinome pro Jahr. Er steht also vor der Herausforderung, verdächtige Befunde sicher als solche zu erkennen, damit er den Patienten umgehend an eine spezialisierte Klinik überweisen kann. Diese Broschüre soll dazu beitragen, den Blick für Risikoläsionen zu schärfen und die Möglichkeiten der diagnostischen Absicherung näher zu erläutern und zu bewerten.

Die Deutsche Krebshilfe bedankt sich bei allen Autoren dieser Broschüre, die ihr Fachwissen zur Verfügung gestellt haben. Wir hoffen, auf diesem Wege dazu beitragen zu können, dass Mundhöhlenkarzinome gezielt erkannt werden und sich so nicht nur die Heilungs- und Überlebenschancen, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessern lassen.

Ihre
Deutsche Krebshilfe

Bedeutung der Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen

*Erst zweifeln,
dann untersuchen,
dann entdecken!*

*(Henry Thomas Buckle,
englischer Historiker,
1821-1862)*

In Deutschland erkranken jährlich etwa 10.000 Patienten an einem oralen Plattenepithelkarzinom [Howaldt et al. 2000]. Im Gegensatz zum Karzinom der Portio uteri, bei dem systematische Vorsorgeuntersuchungs- und Früherkennungskonzepte einen substantiellen Rückgang der Erkrankungshäufigkeit und -schwere erreichen konnten, ist die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms immer noch ansteigend [Robert-Koch-Institut 2005]. Es erkranken auch Patienten, ohne dass die klassischen Risikofaktoren Rauchen und Alkohol in der Anamnese erhoben werden können [Llewellyn et al. 2003].

Daher darf die systematische Fahndung nach einem Mundhöhlenkarzinom und seinen Vorläuferläsionen nicht allein auf einen bestimmten Personenkreis begrenzt bleiben, sondern sollte als integraler Bestandteil der zahnärztlichen Basisuntersuchung bei jedem Patienten routinemäßig erfolgen.

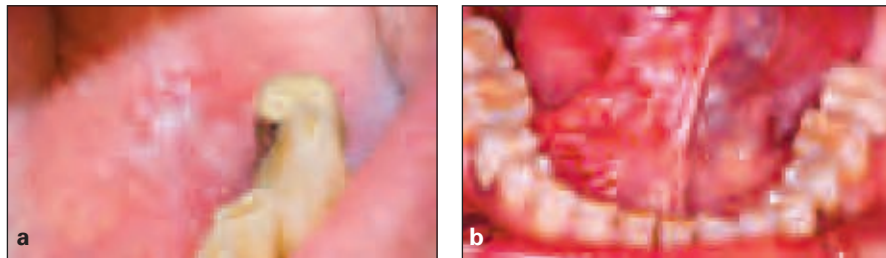
Es kann heute als gesichert gelten, dass eine Therapieverzögerung von mehr als vier Wochen eine signifikant schlechtere Überlebensrate bedingt [Kowalski and Carvalho 2001].

Darüber hinaus erfordern fortgeschrittene Mundhöhlenkarzinome ausgedehnte, zumeist multimodale und aggressive Therapiemaßnahmen, die erhebliche Folgen für die betroffenen Patienten haben, während frühe Tumorstadien zumeist mittels Monotherapie mit geringen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und häufig erfolgreich therapiert werden können [Howaldt et al. 1999]. Nachdem trotz verbesserter therapeutischer Möglichkeiten in den vergangenen 20 Jahren keine substantielle Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate oraler Plattenepithelkarzinome erreicht wurde [Bray et al. 2002], bleibt letztlich nur die systematische Früherkennung als aussichtsreiche Strategie zur Verminderung der individuellen Krankheitsbelastungen [Zavras et al. 2002].

Orale Vorläuferläsionen

Obwohl orale Plattenepithelkarzinome grundsätzlich auch in der klinisch gesund erscheinenden Mundschleimhaut entstehen können, bildet sich die große Mehrzahl auf dem Boden langfristig bestehender und klinisch erkennbarer Vorläuferläsionen [Forastiere et al. 2001, Scheifele and Reichart 2003]. Diese Vorläuferläsionen gehen überwiegend mit Verhornungsstörungen der Mundschleimhaut einher und erscheinen unter dem klinischen Bild der Leukoplakien oder Erythroplakien.

Erhebungen für die Bundesrepublik Deutschland gehen von einer Leukoplakie-Inzidenz um 1,8 Prozent in den alten Bundesländern und um 0,9 Prozent in den neuen Bundesländern aus [Reichart 2000]. Da sich hinter dem rein deskriptiven Begriff der Leukoplakie kein einheitliches Krankheitsbild verbirgt, ist die Häufigkeit der malignen Transformation in hohem Maße unterschiedlich und wird studienabhängig in einem Spektrum von 0,6 bis 18 Prozent angegeben [Reibel 2003, Greenspan and Jordan 2004]. Inhomogene Leukoplakien besitzen im Vergleich zur homogenen Leukoplakie ein vier- bis fünfmal erhöhtes Entartungsrisiko [Silverman et al. 1984]. Doch erfordern auch homogene Leukoplakien aufgrund einer Transformationsrate von bis zu 5 Prozent [Burkhardt und Maerker 1981, Silverman et al. 1984, Lind 1987] eine engmaschige Nachsorge. Die Transformationsraten von Erythroplakien und Leukoplakien mit erosiven Anteilen liegen deutlich höher und erreichen bis zu 50 Prozent [Reichart and Philipsen 2005].



Invasives Plattenepithelkarzinom

- a) auf dem Boden einer homogenen Leukoplakie
b) auf dem Boden einer inhomogenen Leukoplakie

Bei den Erkrankungsbildern, die mit einem erhöhten Entartungsrisiko einhergehen, werden aus systematischen Gründen „Vorläuferläsionen“ (Synonyme: Präkanzerosen, Präkursorläsionen) von „prämaligen Konditionen“ (Synonyme: potentiell maligne Bedingungen, präkanzeröse Konditionen) unterschieden [Reichart 2007].

Unter dem Begriff der „Vorläuferläsion“ wird dabei die konkrete Manifestation an umschriebener Stelle oder an mehreren Stellen der Mundschleimhaut verstanden. Im Gegensatz dazu bezeichnet der Begriff der „prämaligen Kondition“ eine Grunderkrankung, die durch eine generell erhöhte Entartungstendenz der Mundschleimhaut charakterisiert ist.

Die klinisch bedeutsamen „Vorläuferläsionen“ in den industrialisierten Ländern sind die Erythroplakie und die Leukoplakie [Scheifele and Reichart 2003], die relevante „prämalige Kondition“ stellt die Lichenerkrankung der Mundschleimhaut dar. Zahlreiche andere Krankheitsbilder gehören ebenfalls zur Gruppe der „prämaligen Konditionen“ (Eisenmangelanämie, orale submuköse Fibrose, Syphilis, Xeroderma pigmentosum, Lupus erythematodes, Epidermolysis bullosa dystrophicans), spielen in der Bevölkerung westlicher Industrieländer aber eine untergeordnete Rolle [El Naggar and Reichart 2005].

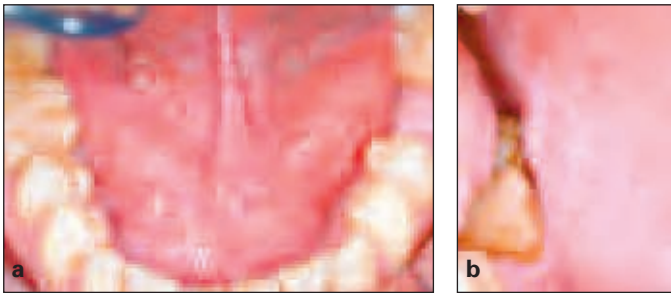
Da der Begriff „Präkanzerose“ in der Vergangenheit recht häufig für alle oben genannten Krankheitsbilder verwendet wurde, sollte dieser Begriff zugunsten der Bezeichnungen Vorläuferläsionen verlassen werden. Im weiteren Text wird daher einheitlich von Vorläuferläsionen gesprochen.

Klinisches Erscheinungsbild der Vorläuferläsionen

Vorläuferläsionen bezeichnen einen konkreten Schleimhautbezirk mit morphologisch verändertem Gewebe, in dem das Auftreten von Krebs wahrscheinlicher ist als in normaler Mundschleimhaut.

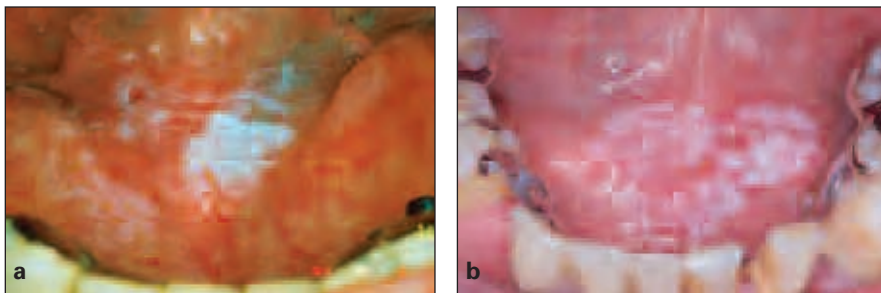
Sie werden rein morphologisch-deskriptiv in homogene und inhomogene Leukoplakie, verruköse Leukoplakie, proliferative verruköse Leukoplakie, Erythroplakie sowie Erythroleukoplakie unterteilt.

Homogene Leukoplakie



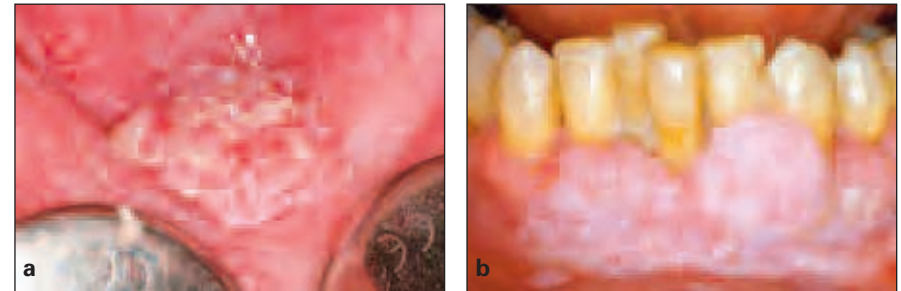
- a) typisches klinisches Erscheinungsbild im Mundboden
- b) flächiger Befund in der linken Wange

Inhomogene Leukoplakie



- a) Lokalisation im anterioren Mundboden links ausgeprägter als rechts
- b) Ausdehnung über den gesamten anterioren Mundboden beidseits

Verruköse Leukoplakie und proliferative verruköse Leukoplakie (PLV)



- a) verruköse Leukoplakie im Bereich des Unterkiefervestibulums
- b) proliferative verruköse Leukoplakie (PVL) im Bereich des UK Alveolarfortsatzes; diese Sonderform geht mit einem sehr hohen Entartungsrisiko einher

Erythroplakie



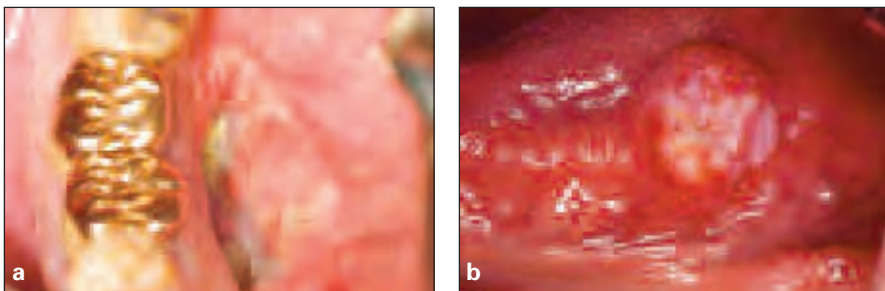
- Flächige Erosionszone der Wangenschleimhaut
(histologisch: Carcinoma in situ, entsprechend SIN III)

Erythroleukoplakie im Bereich des Gaumens



Zusätzlich liegt bei diesem Patienten im vorderen Gaumengewölbe auch eine Raucher-Leukokeratose vor, d. h. eine reaktive Schleimhautveränderung, die selbst keine Entartungstendenz zeigt

Endophytische/exophytische Karzinome



a) endophytisch wachsendes Mundbodenkarzinom
b) exophytisch wachsendes Zungenrandkarzinom

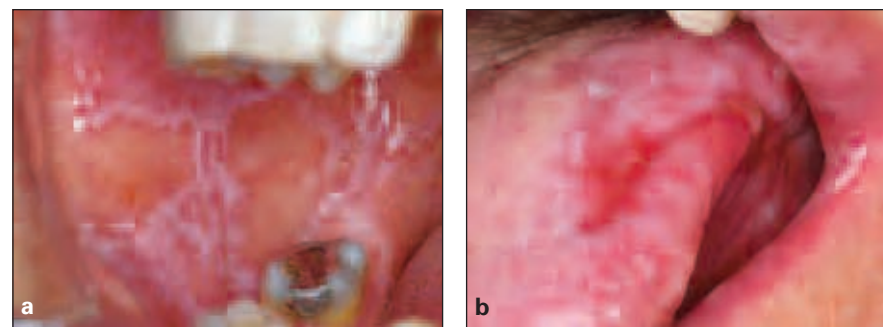
Klinisches Erscheinungsbild der prämaligen Konditionen

Mit dem Begriff der prämaligen Konditionen soll vor allem hervorgehoben werden, dass es sich um Erkrankungsbilder handelt, bei denen nicht nur aktuell an umschriebener Stelle, sondern generell an der gesamten Mundschleimhaut zu jedem Zeitpunkt ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Schleimhautkrebses besteht.

Für folgende Grunderkrankung ist ein solches Risikoprofil bekannt:

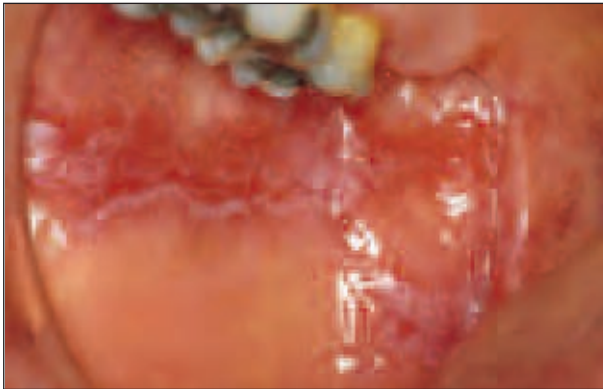
- Lichen planus der Mundschleimhaut
- Chronisch-diskoider Lupus erythematoses
- Plummer-Vinson Syndrom bei Eisenmangelanämie
- Orale submuköse Fibrose
- Syphilis
- Xeroderma pigmentosum
- Epidermolysis bullosa

Lichen planus



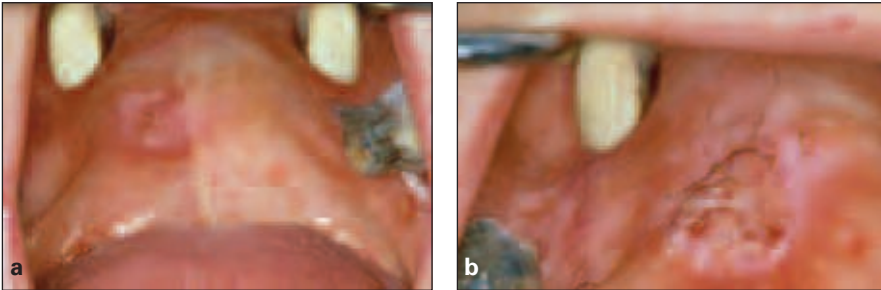
a) retikuläre Form des Lichen planus mit charakteristischen Wickhamschen Streifen (selten maligne transformierend)
b) Lichen erosivus im Bereich des linken Zungenrandes

Lupus erythematodes



Lupus erythematodes (histologisch gesichert)

Tertiäre Lues



a) Befund bei Erstvorstellung
 b) Größenprogredienz und zunehmende Ulzeration der Läsion bei der Wiedervorstellung nach zwei Wochen zur Kontrolle

Histopathologische Einteilung nach der WHO-Klassifikation 2005

Die aktuelle **WHO-Klassifikation** der oralen Tumoren fasst die präkanzerösen Läsionen des Plattenepithels (Synonyme: Präkanzerosen, Präkursorläsionen, Dysplasien, prä maligne Läsionen) unter dem Terminus **epitheliale Vorläuferläsionen** zusammen. Die epithelialen Vorläuferläsionen werden anhand von histologischen Kriterien der gestörten Plattenepithelarchitektur und der zytologischen Atypie klassifiziert [Gale et al. 2005].

Histologische Kriterien zur Diagnose epithelialer Präkursorläsionen der Mundhöhle modifiziert nach Gale und Mitarbeitern [Gale et al. 2005]

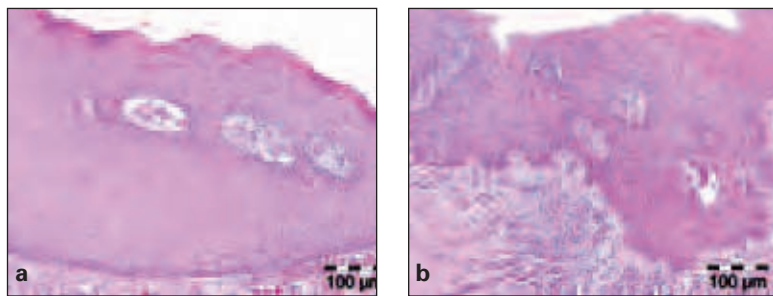
Merkmale der gestörten Plattenepithelarchitektur	Merkmale der zytologischen Atypie
Irreguläre Epithelschichtung	Abnorme Variation der Kerngröße
Verlust der Ausrichtung der Basalzellen	Abnorme Variation der Kernform
Tropfenförmige Reteleisten	Abnorme Variation der Zellgröße
Steigerung der Mitosezahl	Abnorme Variation der Zellform
Vorzeitige Keratinisierung in Einzelzellen (Dyskeratose)	Pathologische Kern-Plasma-Relation, Hyperchromasie der Kerne
Keratinperlen innerhalb der Retezapfen	Atypische Mitosefiguren

Im Gegensatz zur bisherigen WHO-Klassifikation werden nun in der aktuellen Nomenklatur drei Typisierungs- und Graduierungssysteme epithelialer Vorläuferläsionen gleichberechtigt nebeneinander geführt.

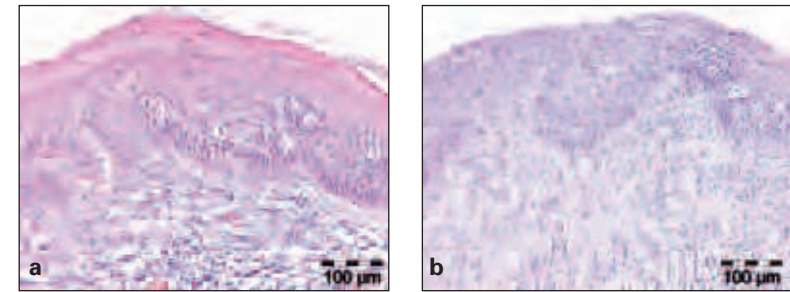
Gegenüberstellung der aktuellen Klassifikationen der Vorläuferläsionen modifiziert nach Gale und Mitarbeitern [Gale et al. 2005]

2005 WHO-Klassifikation	Squamöse Intraepitheliale Neubildung (SIN)	Ljubljana Klassifikation Squamöse Intraepitheliale Läsion (SIL)
Squamöse Hyperplasie	–	Squamöse (einfache) Hyperplasie
Leichte Dysplasie	SIN I	Basale und parabasale Hyperplasie (abnorme Hyperplasie)
Mittelgradige Dysplasie	SIN II	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)
Schwere Dysplasie	SIN III	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)
Carcinoma in situ	SIN III	Carcinoma in situ

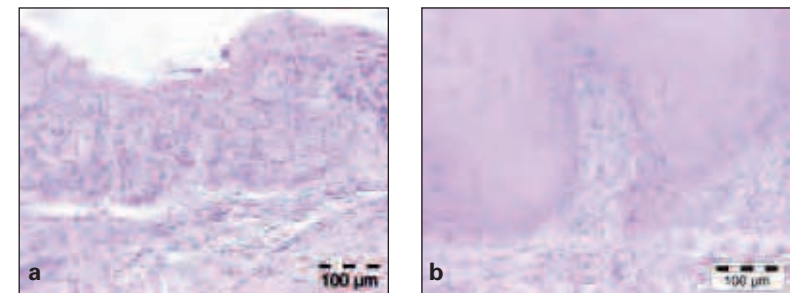
Die gleichrangige Verwendung von drei alternativen Typisierungs- und Graduierungssystemen epithelialer Vorläuferläsionen vereinfacht zwar nicht die Kommunikation, gestattet aber den Konsens, dass die drei Klassifikationssysteme sowohl in der Mundhöhle, im Oro- und Hypopharynx sowie im Larynx und in der Trachea angewandt werden können.



a) squamöse Hyperplasie oder leichte Hyperplasie (Fehlen zytologischer und struktureller Atypien, nur Vermehrung der Epithelzellzahl)
 b) leichte Dysplasie, SIN I oder abnorme Hyperplasie (Vermehrung der Basalzellen bzw. parabasalen Zellen, nur geringgradige architektonische Alteration des basalen Drittels des Plattenepithels und zytologische Irregularitäten [*])



a) mittelgradige Dysplasie, SIN II oder atypische Hyperplasie (bereits gut sichtbare zytologische Irregularitäten und architektonische Alteration bezieht das mittlere Drittel des Epithels mit ein)
 b) schwere Dysplasie, SIN III oder atypische Hyperplasie (eindeutige zytologische Atypien, Architekturstörung auch des oberen Drittels des Plattenepithels) [*]



a) Carcinoma in situ oder SIN III (architektonisch und zytologisch alle Merkmale des karzinomatösen Plattenepithels mit Ausnahme der Invasion)
 b) invasives Plattenepithelkarzinom (Basalmembran durchbrochen) [*]

Die morphologischen Kriterien graduieren das Risiko der malignen Transformation und bestimmen das diagnostisch-therapeutische Konzept. Während squamöse (einfache) Hyperplasie und Basalzell- bzw. Parabasalzellhyperplasie (entspricht leichter Dysplasie bzw. SIN I) noch eine Beobachtungsstrategie erlauben, sollten Läsionen mit einer atypischen Hyperplasie (entspricht einer mittelgradigen bis schweren Dysplasie bzw. SIN II-III) und Carcinoma in situ (SIN III) entfernt werden [Küffer und Lombardi 2002, Driemel et al. 2006].

[*] Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages Berlin Heidelberg. Quelle: Driemel et al. (2006).

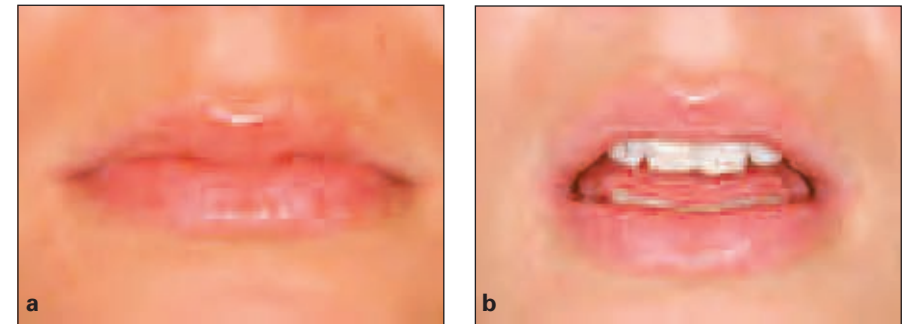
Anamnese

Die Vorgänge der malignen Transformation und frühen Tumorprogression vollziehen sich an der Mundschleimhaut typischerweise ohne subjektive Beschwerden.

Aus diesen Gründen ist die Anamnese hinsichtlich möglicher Symptome von Frühläsionen abgesehen von der Erfassung potentieller Risikofaktoren (Rauchen, Alkoholkonsum) in der Regel unergiebig. Es zählen im Gegenteil gerade die Schmerzfreiheit und Symptomarmut einer Läsion zu den wichtigsten Hinweisen auf die neoplastische Natur einer Mundschleimhautveränderung.

Klinische Untersuchung

Der entscheidende Aspekt der Vorsorgeuntersuchung ist die Vollständigkeit der Mundschleimhaut-Inspektion. Um sämtliche Regionen sicher eingesehen zu haben, sollte die Untersuchung unabhängig von einem eventuell bekannten Befund immer nach einem einheitlichen Schema, in der gleichen Reihenfolge geschehen [Reichart *et al.* 1991]. Damit minimiert sich das Risiko, etwaige Mundschleimhautveränderungen zu übersehen. Die nachfolgenden Bilder zeigen eine typische Untersuchungs-Sequenz:

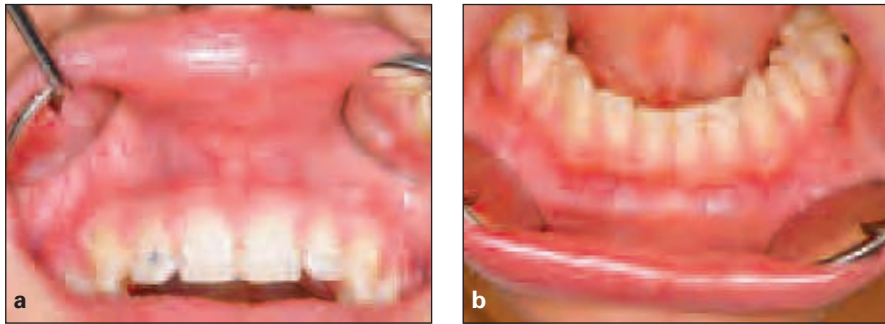


Inspektion der Lippen

- a) Mund geschlossen
- b) Mund geöffnet

Intraorale Inspektion

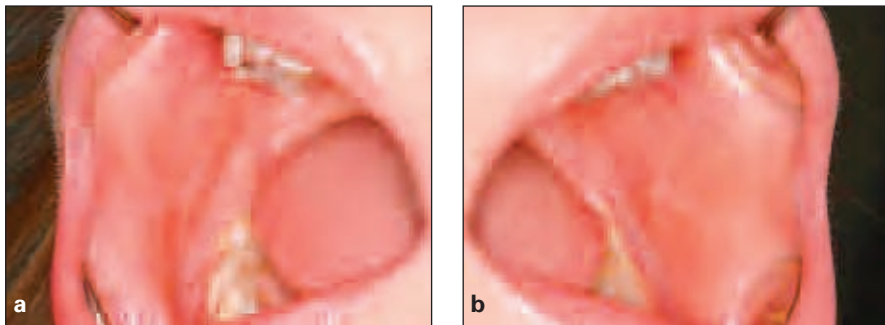
Die Untersuchung der Mundschleimhaut sollte grundsätzlich mit zwei Mundspiegeln vorgenommen werden, um größere Areale ungestört einsehen zu können. Ein herausnehmbarer Zahnersatz ist stets vor der Inspektion zu entfernen.



Inspektion der Lippenmukosa, des labialen Vestibulums und der Lippenbändchen bei halb geöffnetem Mund

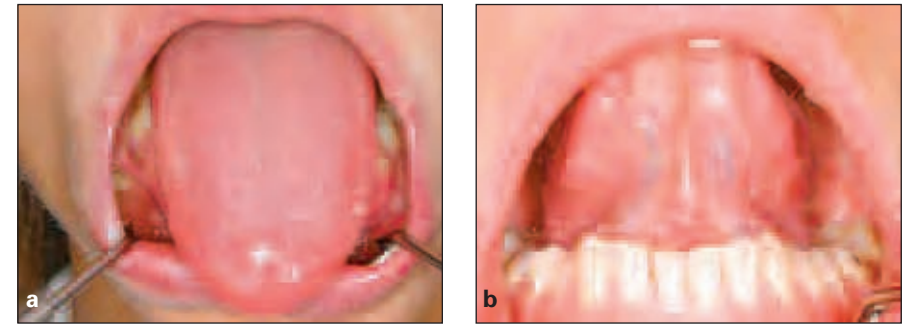
- a) Unterlippenmukosa und untere Umschlagfalte
- b) Oberlippenmukosa und obere Umschlagfalte

Der Mund wird weit geöffnet und die Wange mit zwei Spiegeln zeltförmig aufgespannt. Die inneren Mundwinkel sollten bewusst betrachtet werden, da diese Region bei der Untersuchung häufig durch die Spiegelflächen abgedeckt bleibt und Läsionen hier leicht übersehen werden.



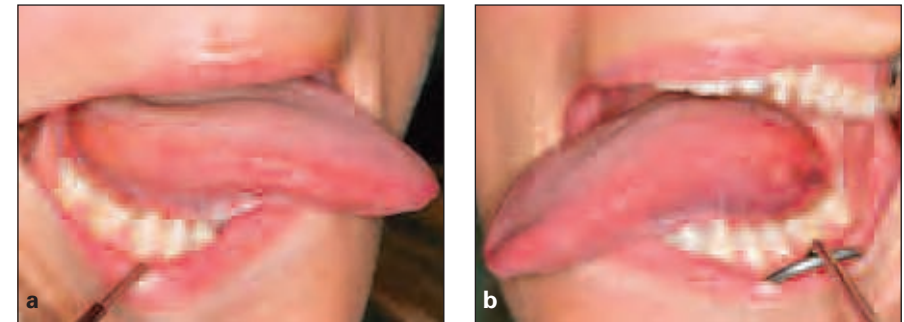
Inspektion der Kommissuren, der Wangenschleimhaut und des lateralen Vestibulums von ventral nach dorsal

- a) bukkale Umschlagfalte rechts
- b) bukkale Umschlagfalte links



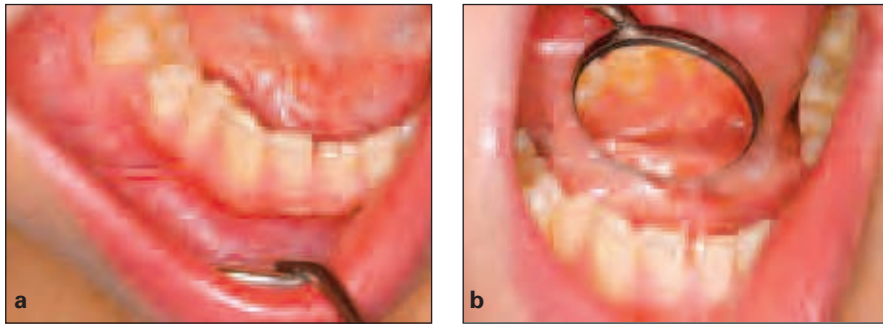
Inspektion der Zunge

- a) zur Untersuchung des Zungenrückens streckt der Patient die Zunge möglichst weit heraus
- b) zur Beurteilung der Zungenunterseite drückt der Patient die Zungenspitze gegen den harten Gaumen



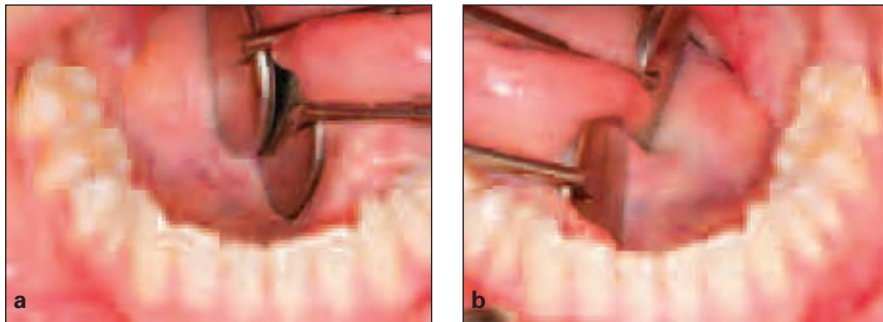
Zur Untersuchung des Zungenrandes streckt der Patient die Zunge möglichst weit in Richtung des kontralateralen Mundwinkels heraus

- a) rechter Zungenrand
- b) linker Zungenrand



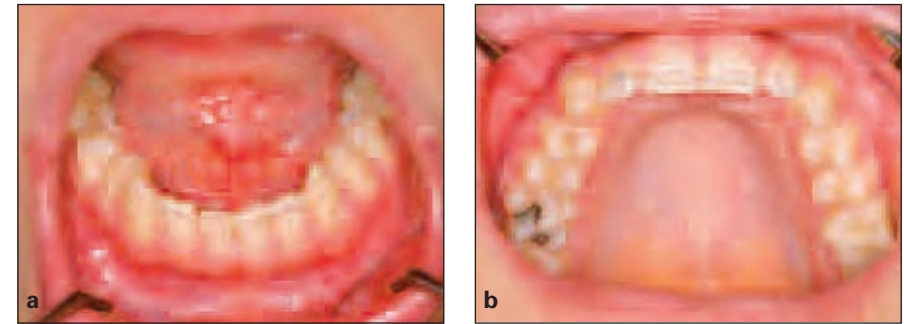
Beurteilung der Alveolarfortsätze von labial, lingual und palatinal von rechts nach links

- a) bukkale Ansicht
- b) linguale Ansicht

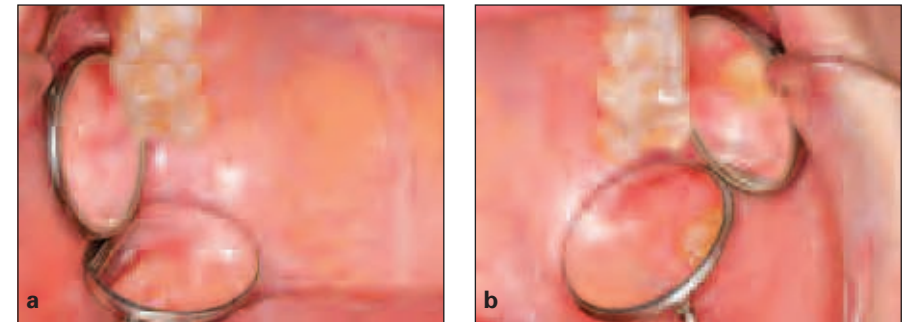


Beurteilung des seitlichen Mundbodens

- a) rechts
- b) links



- a) zur Beurteilung des Mundbodens und des Zungenbändchens drückt der Patient die Zungenspitze gegen den harten Gaumen
- b) zur Untersuchung des harten Gaumens wird der Patient aufgefordert, seinen Kopf nach dorsal zu überstrecken, den Mund weit zu öffnen und die Zungenspitze gegen den Mundboden zu schieben



- a) hinter dem rechten Tuber
- b) hinter dem linken Tuber

Der Patient wird aufgefordert, seinen Kopf dorsal zu überstrecken und „Ah“ zu sagen. Mit dem Mundspiegel wird der Zungengrund behutsam nach kaudal gedrückt. Eine Akupressur in der Mitte der Mentalfalte mit dem Daumen kann helfen, einen etwaigen Würgereflex vorübergehend auszuschalten.



Weicher Gaumen, Uvula und Rachen

Akupressur mit dem Zeigefinger in der Mitte der Sublabialfalte zur Verhinderung des Würge-reflexes

Intraorale Palpation

Alle verdächtigen Läsionen sollten stets mit zwei oder drei Fingern durch gegenläufige Bewegungen palpirt werden. Hierbei darf die Palpation des Zungenrückens nicht vergessen werden. Am Zungengrund können Verhärtungen mit dem Mundspiegel getastet werden. Die Weichgewebe des Mundbodens werden bimanuell, kombiniert intra- und extraoral palpirt.



Intraorale Palpation

a) digitale Palpation der Lippen

b) bimanuelle Palpation des Mundbodens



Die Palpation des harten Gaumens vervollständigt die klinische Untersuchung.

Störungen der Verhornung oder der Oberflächenintegrität treten bereits in frühen Stadien der malignen Transformation auf. Vorläuferläsionen sind daher in der Regel allein durch eine eingehende klinische Untersuchung zu

erkennen. Allerdings korreliert die klinische Auffälligkeit einer Läsion nicht immer mit dem Schweregrad der Dysplasie. Obwohl der Wechsel hyperkeratorischer und erosiver Zonen innerhalb einer Läsion oder eine allein erosive Veränderung als klinische Alarmsymptome zu betrachten sind, bestehen doch fließende Grenzen zwischen den verschiedenen Dysplasiegraden und auch gegenüber frühinvasiven Karzinomen [Hawkins et al. 1999, Reibel 2003]. Die folgende Tabelle fasst Befunde zusammen, die den Untersucher alarmieren sollten.

Klinische Alarmsignals als Hinweis auf den neoplastischen Charakter einer Mundschleimhautläsion

- Erosion oder Ulzeration der Schleimhaut ohne eindeutige mechanische Ursache
- Inhomogenität (Wechsel von hyperkeratotischen weißen und erosiven roten Bezirken)
- Induration der Schleimhautläsion
- Fehlende spontane Schmerzhaftigkeit insbesondere bei Erosion oder Ulzeration
- Progress der Läsion insbesondere nach Ausschalten möglicher Ursachen

Werden ein oder mehrere dieser klinischen Merkmale erkannt, besteht der Verdacht auf eine Vorläuferläsion oder ein Karzinom.

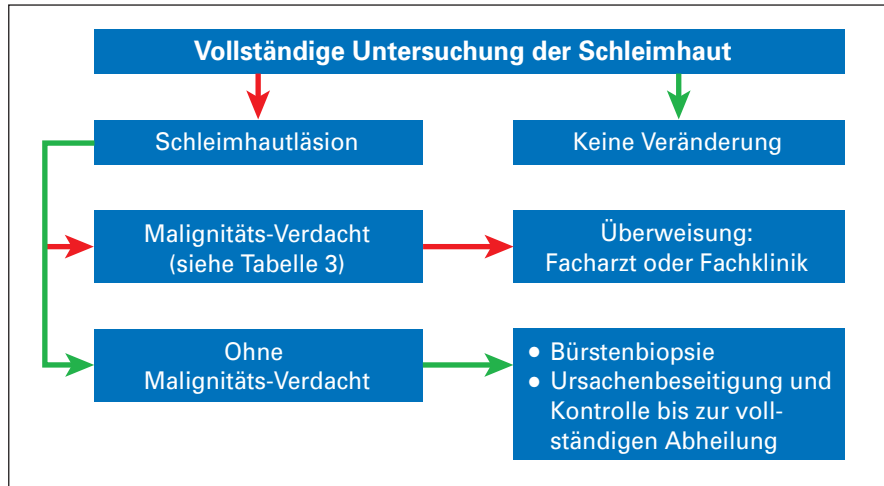


a) Leukoplakie ohne Dysplasie



b) frühinvasives Karzinom

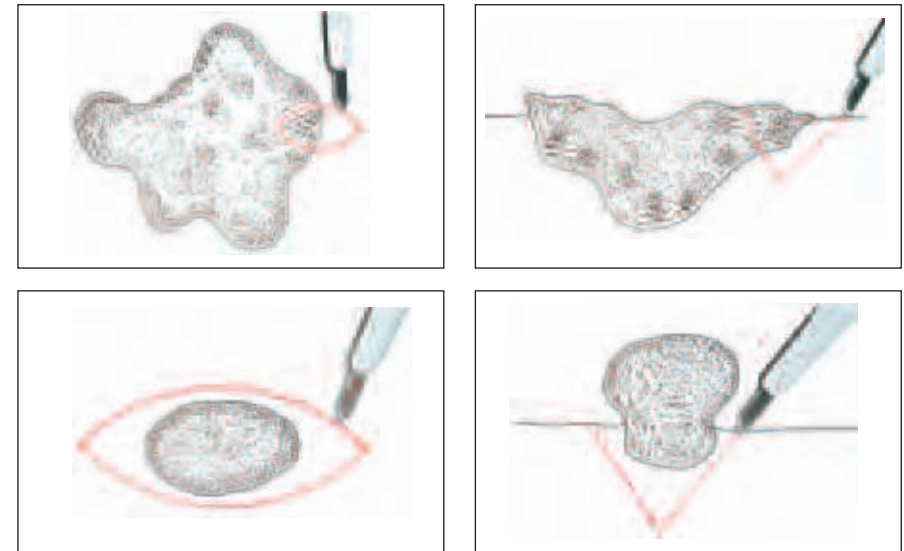
Klinischer Entscheidungsalgorithmus bei Mundschleimhautveränderungen



Ergeben sich gemäß der vorherigen Tabelle (siehe Seite 25) Hinweise auf ein Karzinom oder eine Vorläuferläsion, sollte von weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen in der zahnärztlichen Praxis abgesehen werden und der Patient zu einem Facharzt oder zu einer spezialisierten Einrichtung weitergeleitet werden.

Liegen keine der oben genannten Hinweise auf ein Karzinom oder eine Vorläuferläsion vor, kann, gegebenenfalls nach Beseitigung vermuteter Ursachen, zunächst für 14 Tage die spontane Rückbildung der Läsion abgewartet werden. Nachdem bei solchen Läsionen zunächst keine Skalpellbiopsie erfolgt, stellt die Bürstenbiopsie in dieser Indikation eine einfache und praktikable Ergänzung einer Beobachtungsstrategie dar, die durchaus auch bei klinisch als ungefährlich eingestuft Läsionen zu der überraschenden Diagnose eines Mundschleimhautkarzinoms führt [Kosicki et al. 2007].

Bildet sich eine Mundschleimhautläsion nach dem Ausschalten mechanisch irritativer Ursachen innerhalb von zwei Wochen nicht zurück, ist eine Biopsie und histologische Untersuchung durch den Facharzt oder die weiterbehandelnde Klinik angezeigt [Kujan et al. 2005].



Probeexzision: Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie

Da gerade zur Beurteilung dysplastischer Schleimhautläsionen die Architektur der Schleimhaut betrachtet werden muss, ist eine Quetschung des Gewebes dringend zu vermeiden. Das Exzisat sollte daher an den Rändern und möglichst mit einer chirurgischen Pinzette gefasst werden.

Da durch jede Biopsie das klinische Erscheinungsbild einer Mundschleimhautläsion verändert wird und insbesondere die Grenzen zwischen pathologischem Befund und gesunder Mundschleimhaut verwischt werden, sollte eine Gewebeentnahme bei klinisch karzinomverdächtigen Läsionen in der Regel erst in der weiterbehandelnden Klinik erfolgen oder eine aussagekräftige Fotodokumentation vor Biopsie durchgeführt werden.

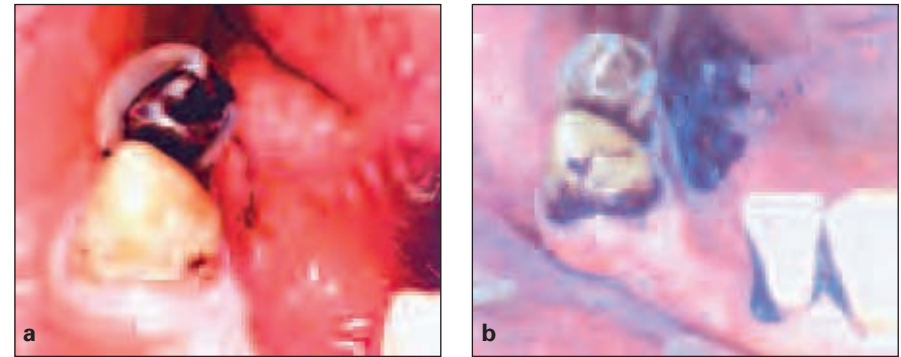
Diagnostische Hilfsmittel

Nach dem Auffinden einer Schleimhautläsion, der „Früherkennung“ im engeren Sinne, besteht die Notwendigkeit, das Gefährdungspotential einer Schleimhautveränderung korrekt einzuschätzen. Für beide dieser zentralen Schritte der Früherkennung stehen heute unterstützende Verfahren zur Verfügung, für die allerdings die wissenschaftliche Absicherung und die klinische Akzeptanz erhebliche Unterschiede aufweist.

Bei den heute überwiegend propagierten Verfahren handelt es sich insbesondere um die Toluidinblaufärbung, die photodynamische Diagnose, die Autofluoreszenzdiagnostik und die verschiedenen Varianten der oralen Zytologie (Bürstenbiopsie) [Remmerbach et al. 2001, Hullmann et al. 2007].

Toluidinblau

Toluidinblau (OraTest®, OraScan®, OraScreen®) zählt wie die Lugolsche Lösung und Methylenblau zu den absorptiven Farbstoffsubstanzen. Für die Intravitalfärbung wird eine einprozentige Toluidinblau-Lösung auf die Mundschleimhaut aufgetragen und nach einer ein- bis zweiminütigen Einwirkzeit mit zweiprozentiger Essigsäure wieder entfernt [Johnson 1999]. Toluidinblau diffundiert in die Zellen und färbt im Wesentlichen die Kernstrukturen an. Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Schleimhautarealen basiert auf der Annahme, dass maligne Läsionen aufgrund der größeren Kern-Plasma-Relation eine intensivere Blaufärbung aufweisen sollen [Niebel and Chomet 1964, Johnson 1999]. Die Methode soll insbesondere bei Patienten mit starker Exposition zu Risikofaktoren [Mashberg and Samit 1995] helfen, sichtbare Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität besser einordnen zu können [Mashberg 1980] und auch eine optisch gezielte Biopsie ermöglichen [Epstein et al. 1992].



Intravitalfärbung mit Toluidinblau (Quelle: Gassner R, MKG-Chirurgie, Universität Innsbruck)
 a) klinisches Bild eines oralen Plattenepithelkarzinoms im Bereich des rechten Mundbodens und des Sulcus glossoalveolaris
 b) Toluidinblaufärbung der gleichen Läsion; nebenbefundlich falsch positive Färbung der Restbezahnung

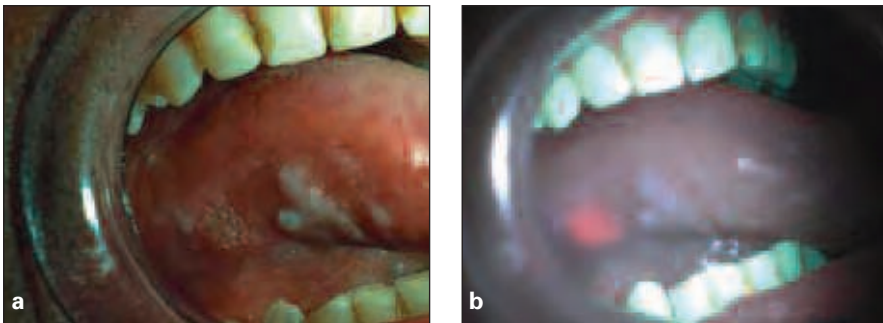
Die entscheidenden Nachteile der Methode liegen in der geringen Spezifität, da auch nicht maligne proliferationsaktive Bezirke ein vergrößertes Kern-Plasma-Verhältnis zeigen können, und außerdem in der geringen bis fehlenden Sensitivität für Vorläuferläsionen (siehe Tabelle Seite 40 f.) [Onofre et al. 2001]. Insgesamt beschränkt sich der Nutzen daher auf die Erkennung bereits invasiver, aber noch symptomarmer Karzinome, die bei einer klinischen Untersuchung eventuell übersehen werden könnten [Ephros and Mashberg 1999, Missmann et al. 2006].

Tatsächlich hat sich die Toluidinblaufärbung daher, trotz langjähriger Verfügbarkeit, nicht als tragfähige Säule eines flächendeckenden Früherkennungskonzeptes etablieren können.

5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

Die so genannte „photodynamische Diagnostik“ basiert auf der gezielten Anregung von fluoreszierenden Vitalfarbstoffen, die vermehrt in dysplastischen oder atypischen Zellen aufgenommen, metabolisch aktiviert und in ihrer aktiven Form retiniert werden.

In der photodynamischen Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen wird als photosensibilisierender Farbstoff insbesondere 5-Aminolävulinsäure (5-ALA), die körpereigene Ausgangssubstanz der Häm-Synthese, verwendet. Im Überschuss topisch verabreicht, stimuliert 5-ALA in dysplastischem und in karzinomatösem Gewebe eine verstärkte Bildung und intrazelluläre Akkumulation von stark fluoreszierendem Protoporphyrin IX, das durch kurzfristige Einwirkung von Licht einer Wellenlänge von 405 nm angeregt wird [Leunig et al. 1996, Chang and Wilder-Smith 2005]. Die Fluoreszenzbefunde gelten als suspekt und können biopsiert werden.



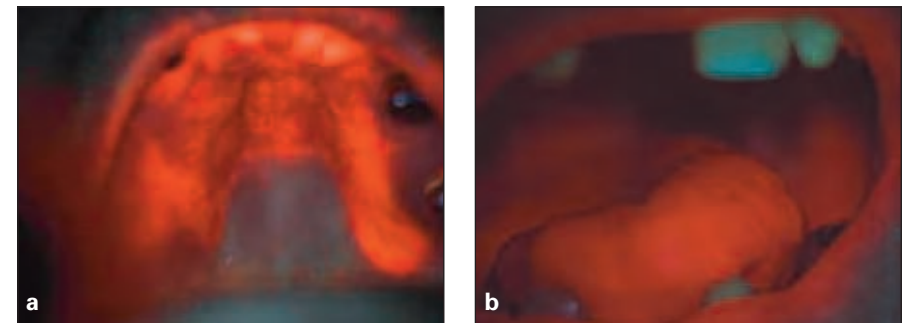
Fluoreszenzbefunde einer Leukoplakie und eines Plattenepithelkarzinoms der Zunge

(Quelle: Schleier P und Zenk W, MKG-Chirurgie, Universität Jena).

- a) inhomogene Leukoplakie des rechten Zungenrandes; bei genauer Betrachtung zusätzlich flaches Ulkus distal der Leukoplakie
- b) im Fluoreszenzbild wird der dorsal gelegene, verrucöse Anteil der Läsion auffällig, während die Leukoplakie nicht markiert wird. Die histopathologische Begutachtung der mittels photodynamischer Diagnostik gezielten Biopsie ergab ein Plattenepithelkarzinom

Bei der Detektion oraler Plattenepithelkarzinome wird für die Methode zwar eine hohe Sensitivität, aber eine recht geringe Spezifität angegeben (siehe Tabelle Seite 40 f.).

Problematisch sind die falsch positiven Befunde bei Prothesenträgern und insbesondere bei vorbestrahlten Patienten [Zenk et al. 1999, Betz et al. 2002, Schleier et al. 2002], so dass sich die photodynamische Diagnose nicht für die Rezidiv- bzw. Zweitumordiagnostik bei zuvor bestrahlten Patienten eignet [Zenk et al. 1999].



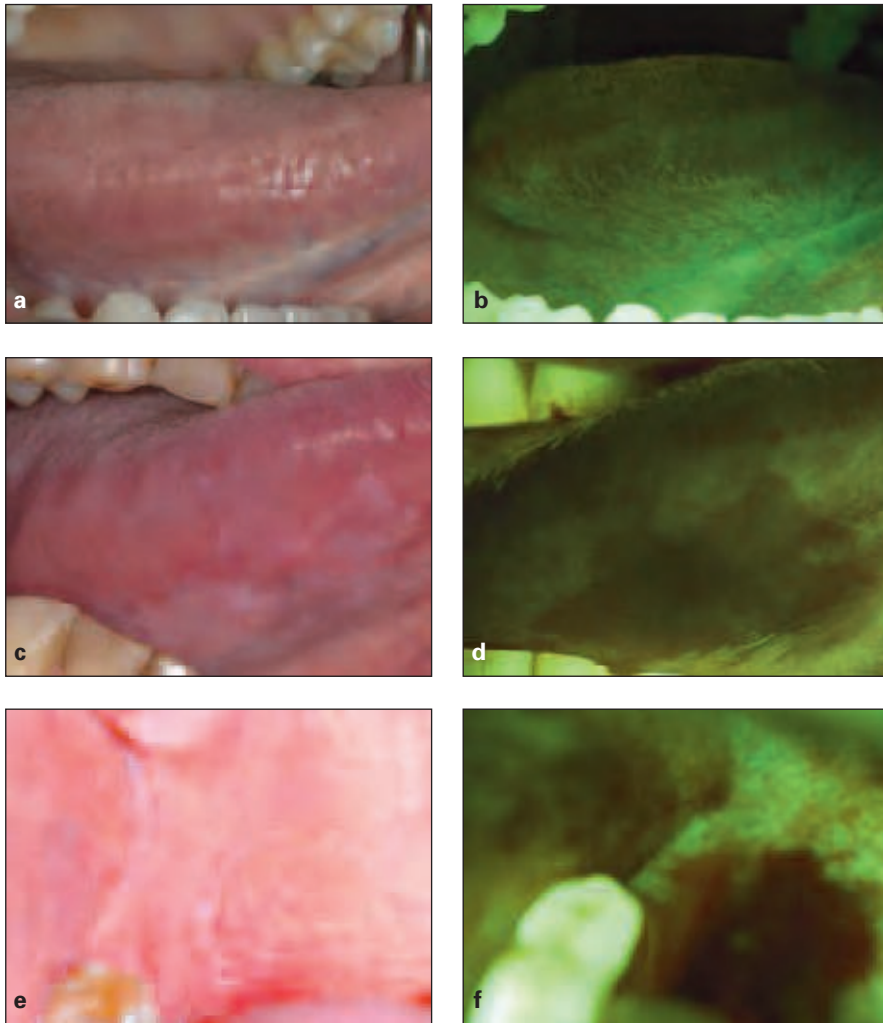
Falsch positive Befunde bei Prothesenträgern und vorbestrahlten Patienten

(Quelle: Schleier P und Zenk W, MKG-Chirurgie, Universität Jena)

- a) generalisierte Fluoreszenz der Mundschleimhaut im Oberkiefer bei einem Prothesenträger
- b) die generalisierte Fluoreszenz der oralen Schleimhaut eines bestrahlten Patienten macht eine Differenzierung von Tumorgewebe unmöglich

Autofluoreszenz

Autofluoreszenz bezeichnet die biologische Eigenschaft von Gewebe, aufgrund endogener Fluorophore, wie z.B. Flavin, Tryptophan, Elastin und Kollagen, bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge zu fluoreszieren [Policard 1924, Betz et al. 1994]. Als charakteristisch für die maligne Transformation gilt eine Reduktion der Fluoreszenz im Grünbereich sichtbaren Lichtes [Poh et al. 2006].



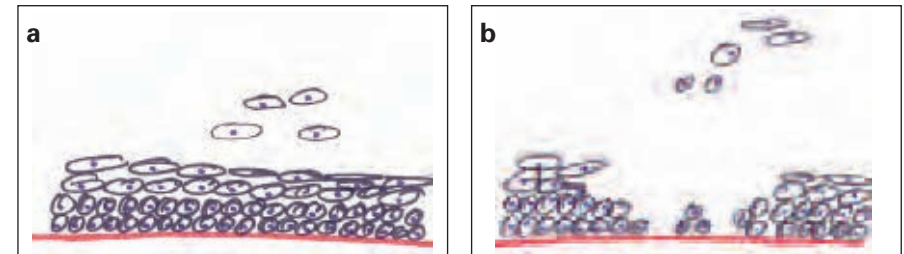
Autofluoreszenz (Mit freundlicher Genehmigung der Rocker und Narjes GmbH, Köln).
 a) normale Mundschleimhaut
 b) erhaltene Autofluoreszenz
 c) Leukoplakie mit schwerer Dysplasie
 d) verminderte Autofluoreszenz
 e) Carcinoma in situ
 f) fehlende Autofluoreszenz

Im Gegensatz zur Photodynamischen Diagnose erfordert die Autofluoreszenz keine medikamentöse Gabe von Photosensibilisatoren. Ihr Stellenwert in der Diagnostik epithelialer Tumoren findet sich in den unterschiedlichen medizinischen Teilbereichen in der Erprobung [Baletic et al. 2004, Ohkawa et al. 2004, DaCosta et al. 2005].

Da neben der malignen Transformation auch andere pathologische Prozesse, wie z.B. Entzündungen und Ischämie, den metabolischen Zustand einer Zelle und somit den oxidativen Zustand des Gewebes beeinflussen, ist die Treffsicherheit bislang nicht abschließend untersucht.

Erste Ergebnisse für Vorläuferläsionen der Mundschleimhaut weisen aber auf mögliche Vorteile für die Früherkennung auch subklinischer Läsionen hin [Poh et al. 2006, 2007].

Bürstenbiopsie (Oral CDx, DNA-Bildytometrie, Immunzytochemie)



a) Exfoliativzytologie der oralen Mukosa. Nur oberflächliche Zellen werden gewonnen
 b) Bürstenbiopsie der oralen Mukosa. Zellen aller für die Diagnose relevanten Epithellagen werden geerntet

Die moderne orale Zytologie verwendet speziell hierfür entwickelte Bürsten oder die in der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms erprobte Bürste als Entnahmeträger. Die programmatisch verwendete Bezeichnung „transepitheliale Bürstenbiopsie“ soll die Methode von der klassischen Exfoliativzytologie abgrenzen und unter-

streichen, dass mittels der rigiden Borsten Zellen aller für die Diagnosestellung relevanten Zelllagen geerntet werden können [Sciubba 1999, Mehrotra et al. 2006].

Im Gegensatz zur klassischen Skalpellbiopsie bietet die Bürstenbiopsie eine schmerzarme Probeentnahme ohne größere Blutungen [Zunt 2001] und erfordert im Regelfall keine Infiltrationsanästhesie und keinen Wundverschluss [Drinnan 2000]. Hierdurch nimmt sie dem Patienten die Angst vor Spritze und Skalpell und soll dem Arzt zu einer schnellen und kostengünstigen Methode der Probengewinnung verhelfen [Hullmann et al. 2007]. Durch die einfache, nicht-invasive Wiederholbarkeit soll sie engmaschige Kontrollen oraler Vorläuferläsionen erlauben und eine frühzeitige Erkennung maligner transformierter Zellen ermöglichen [Christian 2002].

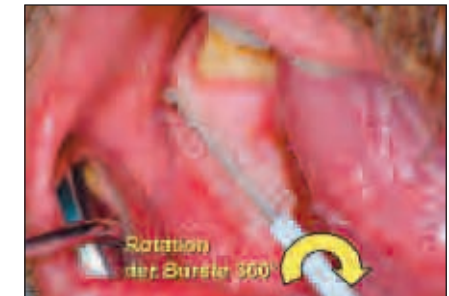
Hierbei wird die Bürste mit leichtem Druck und gleichzeitiger Rotation um 360° über die Läsion geführt. Kleine punktförmige Blutungen kennzeichnen eine ausreichende Eindringtiefe. Anschließend werden die Zellen durch mehrfaches Drehen und Ausstreichen der Bürste auf einen Objektträger übertragen und nach Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) oder Papanicolaou der zytologischen Auswertung zugeführt.

Die große Fläche der Mundhöhle verhindert die Anwendung der Bürstenbiopsie im Sinne eines Screeningverfahrens und beschränkt ihren Nutzen auf die Kontrolle sichtbarer Läsionen. Außerdem ist die Technik für die Untersuchung von Läsionen an der Lippe durch die ausgeprägte Keratinisierung ungeeignet [Remmerbach et al. 2006].

Nachdem eine allein zytomorphologische Betrachtung einen relevanten Anteil maligner Läsionen (Studienabhängige Sensitivität: 79 - 94,5 Prozent) nicht eindeutig zu identifizieren vermag [Remmerbach et al. 2001, Driemel et al. 2007a, 2007b], wurden in den letzten Jahren vermehrt unterstützende Verfahren evaluiert. Die von Kujan und Mitarbeitern für orale Bürstenbiopsate vorgeschlagene Dünnschichtzytologie [Kujan et al. 2006] ist aufgrund der geringen Datenlage noch nicht beurteilbar. Neben computerunterstützten Methoden der Bildanalyse (OralCDx®) [Sciubba 1999], verwenden andere Auswertungsstrategien den DNA-Gehalt [Remmerbach et

al. 2001, Maraki et al. 2006], spezifische Protein-Expressionsmuster zur Detektion maligner Zellen [Driemel et al. 2007c] oder eine zusätzliche Zellblock-Technologie, das heißt die ergänzende Aufbereitung eventuell mit der Bürste gewonnener Gewebefragmente.

Dabei ist die strategische Positionierung der ergänzenden fortgeschrittenen diagnostischen Methoden bei den einzelnen Verfahren unterschiedlich. Während die Computer-assistierte Diagnostik (OralCDx®) als primäre Screeninghilfe eingesetzt wird, werden DNA-Bildzytometrie sowie spezielle ergänzende immunhistologische Untersuchungen in der Regel in einem zweiten Schritt bei denjenigen Fällen durchgeführt, die beim primären konventionellen Screening auffällig waren.



Technik der Bürstenbiopsie

Computer unterstützte Bildanalyse (OralCDx[®])

Bei der automatischen Bildanalyse erfolgt die morphologisch-zytologische Auswertung des Bürstenbiopstates zunächst mit Hilfe eines Computerprogrammes. 192 Zellen, welche vom Computer als am ehesten atypisch klassifiziert worden sind, werden dem Pathologen zur gezielten, mikroskopischen Kontrolle präsentiert. Anschließend werden dem behandelnden Arzt vier Befundkategorien mitgeteilt, welche das weitere Prozedere empfehlen.

Diagnostische Kategorie der automatischen Bildanalyse und empfohlenes weiteres Vorgehen

Unzureichendes Zellmaterial	➔	Erneute Bürstenbiopsie
Negativ für epitheliale Atypien	➔	Klinische Kontrolle und eventuell erneute Bürstenbiopsie im Intervall
Atypische Zellen vorhanden	➔	Skalpelliopsie
Positiv für Dysplasie oder Karzinom	➔	Skalpelliopsie

Die mit diesem Verfahren erreichbare Sensitivität wird mit Werten zwischen 71,4 Prozent und 100 Prozent angegeben [Sciubba 1999, Poate et al. 2004, Scheifele et al. 2004] (siehe Tabelle Seite 40 f.). Aufgrund quantitativ oder qualitativ unzureichenden Materials müssen zwei bis sieben Prozent der Bürstenbiopsate wiederholt werden [Poate et al. 2004, Scheifele et al. 2004].

Das Verfahren ist Lizenz-gebunden und steht in Deutschland bisher nur durch einen Anbieter zur Verfügung. Kritisch wurde die Spezifität der Methode bewertet, die in Studien bis hinunter zu 32 Prozent reicht [Poate et al. 2004] und in Übersichten pathologischer Institute bisweilen unter 25 Prozent angegeben wird [Slater 2004].

DNA-Bildzytometrie (Imagezytometrie)

Die DNA-Bildzytometrie wählt die DNA-Ploidie als Kriterium zur Beurteilung der malignen Potenz. Die auf einen Objektträger aufgebrachten Einzelzellen des Bürstenbiopstates werden mit dem DNA-spezifischen Feulgenfarbstoff markiert und die Kern-DNA mittels spezieller Software-Programme unter dem Mikroskop mit einer Digitalkamera quantifiziert. Typischerweise werden 300 suspekten Zellen mit nicht pathologischen, als Referenz dienenden Plattenepithelzellen verglichen, um Abweichungen des DNA-Gehalts vom normalen diploiden Wert zu bestimmen.

Bei den im Rahmen von Studien gewonnenen Zellen wiesen 0,5 Prozent der Proben quantitativ oder qualitativ unzureichendes Material auf [Remmerbach et al. 2004]. Sensitivität und Spezifität der konventionellen Analyse der Bürstenbiopsate sollen durch die statische DNA-Bild-Zytometrie bis auf 100 Prozent gesteigert werden können [Maraki et al. 2004, Remmerbach et al. 2004] (siehe Tabelle Seite 40 f.). Allerdings liegen für orale intraepitheliale Neoplasien mit hohem Risiko nur sehr begrenzte Daten zur Treffsicherheit vor. Da nicht alle Tumoren aneuploide Stammlinien aufweisen, hängt die diagnostische Einordnung einer Läsion mitunter an der Bewertung einzelner Zellen als aneuploid (z.B. >9c) [Burkhard 2006].

In der bisherigen Form der Anwendung setzt die statische DNA-Bildzytometrie daher eine hohe Qualifikation des Untersuchers voraus. Zudem können balancierte Chromosomengewinne oder -verluste sowie strukturelle Chromosomenaberrationen von weniger als 10 Prozent des Gesamt-DNA-Gehaltes mit dieser Technik nicht identifiziert werden.

Immunzytologie

In der immunzytologischen Analyse oraler Bürstenbiopstate werden tumortypische Varianten der Proteinexpression zur Erkennung atypischer Zellen verwendet. Eine interessante Gruppe von Proteinen betrifft hierbei Kontaktstrukturen zur extrazellulären Matrix, die sich im Rahmen der malignen Transformation verändern und beispielsweise vermehrt zytoplasmatisch exprimiert werden. Hierzu wurden beispielsweise Antikörper gegen die extrazellulären Matrixproteine hochmolekulares Tenascin-C und die γ 2-Kette von Laminin-5 eingesetzt. [Driemel et al. 2007a, 2007b]. Hierbei konnten transformierte Zellen mit einer Sensitivität um 93 bis 95 Prozent und einer Spezifität bis 100 Prozent detektiert werden (siehe Tabelle Seite 40 f.).

Fazit für die Praxis

- Die wichtigste Maßnahme in der (Früh-)Diagnostik von Vorläuferläsionen ist die vollständige klinische Untersuchung der Mundschleimhaut. Alle ergänzenden Maßnahmen setzen eine kompetente klinische Untersuchung voraus.
- Skalpellbiopsie und histopathologische Begutachtung sind nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik des Mundhöhlenkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen und sind bei allen tumorverdächtigen Läsionen unverzüglich, bei allen anderen Schleimhautveränderungen spätestens nach einer Beobachtungszeit von 14 Tagen vorzunehmen und außerdem bei jeder Auffälligkeit eines Bürstenbiopsie-Befundes.
- Wegen der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität von Toluidinblau bei der Markierung karzinomverdächtiger Areale und dem hohen zeitlichen Aufwand der Prozedur kann diese Methode für den Einsatz in der Praxis nicht empfohlen werden.
- Die photodynamische Diagnose mit 5-ALA eignet sich aufgrund der sehr zeitintensiven Vorbereitung nicht für die Routinediagnostik.
- Die Wertigkeit der Autofluoreszenz kann aufgrund der schwachen klinischen Datenlage noch nicht beurteilt werden. Es handelt sich allerdings um eine Methode, die möglicherweise ein diagnostisches Potential auch für die Anwendung in der Praxis besitzen könnte.
- Alle genannten Methoden der erweiterten Bürstenbiopsie eignen sich insbesondere als Instrument zur diagnostischen Absicherung. Diese Methoden sollten immer dann zum Einsatz kommen, wenn eine Schleimhautläsion klinisch als nicht tumorverdächtig angesehen wird und zunächst nur durch Beobachtung verfolgt wird. In diesen Fällen sind die Bürstenbiopsie basierten Verfahren geeignet, eine diagnostische Fehleinschätzung frühzeitig aufzudecken.
- Bei jedem klinischen Karzinom-Verdacht erübrigen sich sämtliche ergänzenden diagnostischen Maßnahmen, denn es wird unmittelbar eine Skalpellbiopsie erforderlich.

Wertigkeit der diagnostischen Hilfsmittel zur Früherkennung

Autor	Methoden	Läsionen [%]
-------	----------	--------------

Toluidinblaulösung		
Portugal et al. (1996)		50
Epstein et al. (1997)		81
Onofre et al. (2001)		50
Ram and Siar (2005)		46
Gandolfo et al. (2006)		18

Photodynamische Diagnose		
Leunig et al. (2000)		58
Schleier et al. (2002)		198
Sharwani et al. (2006)		71

Zytologie mittels Bürstenbiopsie		
Sciubba (1999)	Computer gestützte Bildanalyse (OralCDx®)	945
Poate et al. (2004)		49
Scheifele et al. (2004)		96
Maraki et al. (2004)	DNA-Image-Zytometrie	98
Remmerbach et al. (2004)		322
Driemel et al. (2007a)	Immunzytochemie mit hm Tn-C	159
Driemel et al. (2007b)	Immunzytochemie mit γ 2-Kette von Ln-5	93

Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Positiver Vorhersagewert [%]	Negativer Vorhersagewert [%]
------------------	----------------	------------------------------	------------------------------

100	50	86	100
100	52	51	100
77	67	43	89
70	25	86	11
100	56	69	100

99	60	77	97
96	73	88	93
84	89	87	87

100	93	90	100
71,4	32	44,1	60
92,3	94,3	85,7	97,1
100	97,4	89	100
97,8	100	100	98,1
95	99	98	97
93	100	100	97

Hier erhalten Betroffene Informationen und Rat

Die Deutsche Krebshilfe ist für alle Betroffenen da: Sie hilft, unterstützt, berät und informiert Krebskranke und ihre Angehörigen – selbstverständlich kostenlos.

Die umfangreiche Datenbank des Informations- und Beratungsdienstes der Deutschen Krebshilfe enthält Adressen, die für Betroffene wichtig sind.

Diese Adressen können Sie bei der Deutschen Krebshilfe bekommen

- Tumorzentren oder onkologische Schwerpunktkrankenhäuser in Ihrer Nähe, die Ihnen bei medizinischen Fragen weiterhelfen
- Beratungsstellen oder Selbsthilfegruppen an Ihrem Wohnort
- Adressen von Fachkliniken und Kliniken für Krebsnachsorgekuren
- Palliativstationen und Hospize; wenn Sie zum Beispiel Fragen zum Thema Schmerz haben, erhalten sie dort besonders fachkundige Auskunft

Manchmal kommen zu den gesundheitlichen Sorgen eines Krebskranken noch finanzielle Probleme – zum Beispiel wenn ein berufstätiges Familienmitglied statt des vollen Gehaltes nur Krankengeld erhält oder wenn durch die Krankheit Kosten entstehen, die der Betroffene selbst bezahlen muss. Unter bestimmten Voraussetzungen kann der Härtefonds der Deutschen Krebshilfe Betroffenen, die sich in einer finanziellen Notlage befinden, einen einmaligen Zuschuss geben. Das Antragsformular erhalten Sie im Internet unter www.krebshilfe.de/haertefonds.html und bei der Deutschen Krebshilfe.

Immer wieder kommt es vor, dass Betroffene Probleme mit Behörden, Versicherungen oder anderen Institutionen haben. Die Deutsche Krebshilfe darf zwar keine rechtliche Beratung geben, aber oft kann ein Gespräch mit einem Mitarbeiter in der jeweiligen Einrichtung dabei helfen, die Schwierigkeiten zu beheben.

Wer Informationen über Krebserkrankungen sucht, findet sie bei der Deutschen Krebshilfe. Ob es um Diagnostik, Therapie und Nachsorge einzelner Krebsarten geht oder um Einzelheiten zu übergeordneten Themen wie Schmerzen, Palliativmedizin oder Sozialleistungen: „Die blauen Ratgeber“ erläutern alles in allgemeinverständlicher Sprache. Die weißen Präventionsfaltblätter und -broschüren informieren darüber, wie sich das Risiko, an Krebs zu erkranken, weitgehend vermeiden lässt. Sie können alle Drucksachen im Internet unter der Adresse www.krebshilfe.de aufrufen und lesen beziehungsweise per E-Mail, Fax oder Post bestellen.

Deutsche Krebshilfe e.V.

Buschstraße 32 Postfach 1467
53113 Bonn 53004 Bonn

Telefon: (Mo bis Do 9 - 16 Uhr, Fr 9 - 15 Uhr)

Zentrale: 02 28/7 29 90-0

Härtefonds: 02 28/7 29 90-94

Informationsdienst: 02 28/7 29 90-95 (Mo bis Fr 8 - 17 Uhr)

Telefax: 02 28/7 29 90-11

E-Mail: deutsche@krebshilfe.de

Internet: www.krebshilfe.de

Raucher-Hotline für Krebspatienten und deren Angehörige:

Montag bis Freitag von 14 - 18 Uhr

Telefon: 0 62 21/42 42 24

Internet: www.tabakkontrolle.de

Ein Gemeinschaftsprojekt der Deutschen Krebshilfe und des Deutschen Krebsforschungszentrums.

Betroffene, Angehörige, Ärzte, Pflegepersonal, Mitarbeiter in Krebs-Beratungsstellen, Mitglieder von Krebs-Selbsthilfegruppen, Seelsorger, Psychotherapeuten, Studenten – wer immer täglich mit Krebs und Krebskranken zu tun hat, kann an Seminaren in der Dr. Mildred Scheel Akademie für Forschung und Bildung teilnehmen. In unmittelbarer Nähe zu den Kölner Universitätskliniken bietet die von der Deutschen Krebshilfe gegründete Weiterbildungsstätte ein vielseitiges Programm an. Dazu gehören Fortbildungen zu ausgewählten Krebsarten sowie zu Palliativ- und Hospizpflege, Seminare zur Konflikt- und Stressbewältigung, Verarbeitungsstrategien für den Umgang mit der Krankheit und den Kranken, Gesundheitstraining, Trauer- und Sterbebegleitung, Krankheit und Lebensgestaltung sowie Kommunikationstraining.

Das ausführliche Seminarprogramm steht im Internet unter www.krebshilfe.de/akademie.html. Dort können Sie sich auch anmelden. Oder fordern Sie das gedruckte Programm an bei:

Dr. Mildred Scheel Akademie für Forschung und Bildung gGmbH

Kerpener Str. 62
50924 Köln
Telefon: 02 21/94 40 49-0
Telefax: 02 21/94 40 49-44
E-Mail: mildred-scheel-akademie@krebshilfe.de
Internet: www.mildred-scheel-akademie.de

Arbeitsgruppe Biologische Krebstherapie

5. Medizinische Klinik
Institut für Medizinische Onkologie, Hämatologie und
Knochenmarktransplantation
Klinikum Nürnberg Nord
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90491 Nürnberg
Telefon: 09 11/398-30 56 (Mo - Fr 9 -12 Uhr und 14 -16 Uhr)
Telefax: 09 11/398-35 22
E-Mail: agbkt@klinikum-nuernberg.de
Internet: www.agbkt.de

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Steinlestr. 6
60596 Frankfurt/M.
Telefon: 0 69/63 00 96-0
Telefax: 0 69/63 00 96-66
E-Mail: service@krebsgesellschaft.de
Internet: www.krebsgesellschaft.de

KID – Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums

Telefon: 08 00/4 20 30 40 (täglich 8 - 20 Uhr,
aus dem deutschen Festnetz kostenlos)
E-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de
Internet: www.krebsinformationsdienst.de

Verein Hilfe für Kinder krebskranker Eltern e.V.

Dr. Lida Schneider
Güntherstr. 4a
60528 Frankfurt/M.
Telefon: 0 69/67 72 45 04
Telefax: 0 69/67 72 45 04
E-Mail: hkke@hilfe-fuer-kinder-krebskranker.de
Internet: www.hilfe-fuer-kinder-krebskranker.de

Neutral und unabhängig informiert die Unabhängige Patientenberatung Deutschland UPD Patientinnen und Patienten bei Fragen zum Thema Gesundheit – in bundesweit 26 Beratungsstellen sowie über ein Beratungstelefon.

Unabhängige Patientenberatung Deutschland

Littenstraße 10
10179 Berlin
Telefon: 0 18 03/11 77 22 (Mo bis Fr 10 - 18 Uhr,
9 ct/Min aus dem deutschen Festnetz)
Internet: www.unabhaengige-patientenberatung.de

Autoren

Prof. Dr. Arne Burkhardt

Pathologie Praxis und Institut Reutlingen
Diebsteigle 13
72764 Reutlingen
Telefon: 0 71 21/20 03 420
Telefax: 0 71 21/20 03 499
E-Mail: arne.burkhardt.kkh-rt@t-online.de

Priv.-Doz. Dr. Dr. Oliver Driemel/Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Alle 11
93053 Regensburg
Telefon: 09 41/94 46 337
Telefax: 09 41/94 46 302
E-Mail: oliver.driemel@klinik.uni-regensburg.de

Prof. Dr. Dr. Alexander Hemprich/Prof. Dr. Dr. Torsten Remmerbach

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Nürnbergerstr. 57
04103 Leipzig
Telefon: 03 41/97 21 100
Telefax: 03 41/97 21 109
E-Mail: alexander.hemprich@medizin.uni-leipzig.de

Dr. Katrin Hertrampf/Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 16
24105 Kiel
Telefon: 04 31/597-28 96
Telefax: 04 31/597-29 30
E-Mail: hertrampf@mkg.uni-kiel.de

Prof. Dr. Dr. Hans Peter Howaldt

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universität Gießen
Klinikstraße 29
35392 Gießen
Telefon: 06 41/99 46 271
Telefax: 06 41/99 46 279
E-Mail: Hans-Peter.Howaldt@chiru.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. Hartwig Kosmehl

Institut für Pathologie
HELIOS Klinikum Erfurt
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
Telefon: 03 61/78 12 750
Telefax: 09 41/78 12 760
E-Mail: hkosmehl@erfurt.helios-kliniken.de

Prof. Dr. Dr. Martin Kunkel

Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Knappschafts Krankenhaus Bochum Langendreer, Universitätsklinik
Ruhr Universität Bochum
In der Schornau 23 - 25
44892 Bochum
Telefon: 0 61 31/17 54 58
Telefax: 0 61 31/17 66 02
E-Mail: martin.kunkel@ruhr-uni-bochum.de

Prof. Dr. Dr. Christopher Mohr

Universitätsklinik für MKG-Chirurgie
an den Kliniken Essen Mitte
Henricistr. 92
45136 Essen
Telefon: 02 01/17 42 002
Telefax: 02 01/17 42 003
E-Mail: cmohr@kliniken-essen-mitte.de

Prof. Dr. Peter A. Reichart

Zentrum für Zahnmedizin
Abteilung Oralchirurgie und Zahnärztliche Röntgenologie
Charité Campus Virchow-Klinikum
Föhler Str. 15
13353 Berlin
Telefon: 0 30/450 56 26 02
Telefax: 0 30/450 56 29 01
E-Mail: peter-a.reichart@charite.de

Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München
Telefon: 0 89/41 40-29 21
Telefax: 0 89/41 40-49 93
E-Mail: keul@mkg.med.tu-muenchen.de

Adressen der Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie (AGKi)

Internet: www.ag-kiefer.de

Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)

Internet: www.akopom.de

Bundeszahnärztekammer e. V.

Chausseestrasse 13 · 10115 Berlin
Telefon: 0 30/40 00 50
Telefax: 0 30/40 00 52 00
E-Mail: info@bzaek.de
Internet: www.bzaek.de

**Deutsche Gesellschaft für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**

Schoppastraße · 65719 Hofheim
Telefon: 0 61 92/20 63 03
Telefax: 0 61 92/20 63 04
E-Mail: postmaster@mkg-chirurgie.de
Internet: www.dgmkkg.de

**Deutsche Gesellschaft für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)**

Liesegangstr. 17a · 40211 Düsseldorf
Telefon: 02 11/61 01 98-0
Telefax: 02 11/61 09 68-11
E-Mail: postmaster@mkg-chirurgie.de
Internet: www.dgmkkg.de

**Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis
für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK)**

Internet: www.doesak.com

Literatur

1. Baletic N, Petrovic Z, Pendjer I, Malicevic H (2004) Autofluorescent diagnostics in laryngeal pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261: 233-237
2. Betz V, Schneckenburger H, Alleroder HP, Sybrecht GW, Meyer JU (1994) Evaluation of changes in the NADH level between carcinogenic and normal tissue samples by use of fluorescence spectroscopy. *Pro SPIE* 2324: 284-291
3. Betz CS, Stepp H, Janda P, Arbogast S, Grevers G, Baumgartner R, Leunig A (2002) A comparative study of normal inspection, autofluorescence and 5-ALA-induced PPIX fluorescence for oral cancer diagnosis. *Int J Cancer* 97: 245-252
4. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM (2002) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38: 99-166
5. Burkhardt A, Maerker R (1981) Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms. Hanser, München, Wien
6. Burkhardt A (2006) Letter to the editor: Very early cytological and DNA-cytometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 35: 520-522
7. Chang CJ, Wilder-Smith P (2005) Topical application of photofrin for photodynamic diagnosis of oral neoplasms. *Plast Reconstr Surg* 115: 1877-1886
8. Christian DC (2002) Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 133: 357-362
9. DaCosta RS, Andersson H, Cirocco M, Marcon NE, Wilson BC (2005) Autofluorescence characterisation of isolated whole crypts and primary cultured human epithelial cells from normal, hyperplastic, and adenomatous colonic mucosa. *J Clin Pathol* 58: 766-774
10. Driemel O, Hertel K, Reichert TE, Kosmehl H (2006) Aktuelle Klassifikation der Präkursorläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms: Prinzipien der WHO-Klassifikation 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10: 89-94
11. Driemel O, Dahse R, Berndt A, Pistner H, Hakim SG, Zardi L, Reichert TE, Kosmehl H (2007a) High-molecular tenascin-C as an indicator of atypical cells in oral brush biopsies. *Clin Oral Invest* 11: 93-99
12. Driemel O, Dahse R, Hakim SG, Tsioutsias T, Pistner H, Reichert TE, Kosmehl H (2007b) Laminin-5 immunocytochemistry: a new tool for identifying dysplastic cells in oral brush biopsies. *Cytopathology* DOI: 10.1111/j.1365-2303.2006.00401.x
13. Driemel O, Kosmehl H, Rosenhahn J, Berndt A, Reichert TE, Zardi L, Dahse R (2007c) Expression analysis of extracellular matrix components in brush biopsies of oral lesions. *Anticancer Res* 27: 1565-1570
14. Drinnan AJ (2000) Screening for oral cancer and precancer – valuable new technique. *Gent Dent* 48: 656-660
15. El Naggar AK, Reichart PA (2005) Proliferative verrucous leukoplakia and precancerous conditions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D (eds) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press, Lyon, pp 180-181
16. Ephros H, Mashberg A (1999) Toluidine blue – viewpoints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 526-527
17. Epstein JB, Scully C, Spinelli J (1992) Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med* 21: 160-163
18. Epstein JB, Oakley C, Millner A, Emerton S, Meij van der E, Le N (1997) The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83: 537-547
19. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D (2001) Head and neck cancer. *N Engl J Med* 27: 1890-1900
20. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J (2005) Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press, Lyon, pp 140-143
21. Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C (2006) Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol* 42: 89-95
22. Greenspan D, Jordan RC (2004) The white lesion that kills – aneuploid dysplastic oral leukoplakia. *N Engl J Med* 350: 1382-1384
23. Hawkins RJ, Wang EE, Leake JL (1999) Preventive health care, 1999 update: prevention of oral cancer mortality. *The Canadian Task Force on Preventive Health Care* 65: 617.
24. Howaldt HP, Kainz M, Euler B, Vorast H (1999) Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. *DÖSAK. J Craniomaxillofac Surg* 27: 275-288
25. Howaldt HP, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M (2000) Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4 Suppl 1: 216-225
26. Hullmann M, Reichert TE, Dahse R, von Eggeling F, Pistner H, Kosmehl H, Driemel O (2007) Orale Zytologie – Historische Entwicklung, aktueller Stand und Ausblick. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11: 1-9
27. Johnson NW (1999) *Oral Cancer*. FDI World Dental Press, London, pp 1-44

28. Kosicki DM, Riva C, Pajarola GF, Burkhardt A, Grätz KW (2007) CDx-Bürstenbiopsie – Ein Hilfsmittel zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 117: 222-22-7
29. Kowalski LP, Carvalho AL (2001) Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol* 37: 94-98
30. Küffer R, Lombardi T (2002) Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OID). *Oral Oncol* 38: 125-130
31. Kujan O, Glenny AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P (2005) Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 69: 255-265
32. Kujan O, Deasai M, Sargent A, Bailey A, Turner A, Sloan P (2006): Potential application of oral brush cytology with liquid-based technology: results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncol* 42: 810-818
33. Leunig A, Rick K, Stepp H, Goetz A, Baumgartner R, Feyh J (1996) Photodynamische Diagnostik von Neoplasien der Mundhöhle nach lokaler Applikation von 5-Aminolävulinsäure. *Laryngorhinootologie* 75: 459-464
33. Leunig A, Betz SC, Mehlmann M, Stepp H, Arbogast S, Grevers G, Baumgartner R (2000) Detection of squamous cell carcinoma of the oral cavity by imaging 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence. *Laryngoscope* 110: 78-83
35. Lind PO (1987) Malignant transformation on oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 95 : 449-455
36. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya KA (2003) Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral Oncol* 39: 106-114
37. Maraki D, Becker J, Boecking A (2004) Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 33: 398-404
38. Maraki D, Hengge UR, Becker J, Böcking A (2006) Very early cytological and DNA-cytometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 35: 58-60
39. Mashberg A (1980) Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous cell carcinoma. A continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer* 46: 758-763
40. Mashberg A, Samit A (1995) Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45: 328-351
41. Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R (2006) Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Mol Cancer* 5: 1-11

42. Missmann M, Jank S, Laimer K, Gassner R (2006) A reason for the use of toluidine blue staining in the presurgical management of patients with oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: 741-743
43. Niebel HH, Chomet B (1964) In vivo staining test for delineation of oral intraepithelial neoplastic change: Preliminary report. *J Am Dent Assoc* 68: 801-806
44. Ohkawa A, Miwa H, Namihisa A, Kobayashi O, Nakaniwa N, Ohkusa T, Ogihara T, Sato N (2004) Diagnostic performance of light-induced fluorescence endoscopy for gastric neoplasms. *Endoscopy* 36: 515-521
45. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM (2001) Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 91: 535-540
46. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR (2004) An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol* 40: 829-834
47. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP (2006) Fluorescence visualization detection of fields alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 12: 6716-6722
48. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, MacAulay, Rosin MP (2007) Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck* 29: 71-76
49. Policard A (1924) Etude sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la luminere de Wood. *C R Soc Biol* 91: 1423-1424
50. Portugal LG, Wilson KM, Biddinger PW, Gluckman JL (1996) The role of toluidine blue in assessing margin status after resection of squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 517-519
51. Ram S, Siar CH (2005) Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 521-527
52. Reibel J (2003) Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 14: 47-62
53. Reichart PA, Schulz P, Walz C, Beyer D, Pape H-D, Hausamen J-E, Remagen W, Howaldt HP (1991) Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbe- reich durch den praktizierenden Zahnarzt. *Deutsche Krebshilfe, Bonn*, S. 1-80

54. Reichart PA (2000) Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 28: 390-398
55. Reichart PA, Philipsen HP (2005) Oral erythroplakia – a review. *Oral Oncol* 41: 551-561
56. Reichart PA (2007) Orale Leukoplakie/Erythroplakie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK). *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 62: 45-48
57. Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, Böcking A (2001) Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol* 22: 211-221
58. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A (2004) Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8: 229-236
59. Scheifele C, Reichart PA (2003) Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol* 39: 470-475
60. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA (2004) The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 40: 824-828
61. Schleier P, Zenk W, Dietel W (2002) Mundhöhlentumoren. Nicht alles was fluoresziert ist bösartig. *MMW Fortschr Med* 144: 26-28
62. Sciubba JJ (1999) Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. *US Collaborative OralCDx Study Group. J Am Dent Assoc* 130: 1445-1457
63. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, MacRobert AJ, El-Maaytah M, Khalil HS, Hopper C (2006) Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. *J Photochem Photobiol B* 83: 27-33
64. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F (1984) Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53: 563-568
65. Slater LJ (2004) Oral brush biopsy: false positives redux. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97: 419.
66. Zenk W, Dietel W, Schleier P, Günzel S (1999) Visualisierung von Karzinomen der Mundhöhle durch Stimulierung der Synthese von fluoreszierendem Protoporphyrin IX. *Mund Kiefer Gesichtschir* 3: 205-209
67. Zavras A, Andreopoulos N, Katsikeris N, Zavras D, Cartos V, Vamvakidis A (2002) Oral cancer treatment costs in Greece and the effect of advanced disease. *BMC Public Health* 2: 1-8
68. Zunt SL (2001) Transepithelial Brush Biopsy: an adjunctive diagnostic procedure. *J Indiana Dent Assoc* 80: 6-8

Informieren Sie sich

Das kostenlose Informationsmaterial der Deutschen Krebshilfe können Sie online unter www.krebshilfe.de oder per Post bzw. Fax bestellen:

Fax-Nr.: 02 28/72 99 0 - 11

Informationen für Betroffene und Angehörige

„Die blauen Ratgeber“ (ISSN 0946-4816)

Nr.	Anzahl	Titel	Nr.	Anzahl	Titel
001	___	Krebs – Wer ist gefährdet?	019	___	Nierenkrebs
002	___	Brustkrebs	020	___	Leukämie bei Erwachsenen
003	___	Gebärmutter- und Eierstockkrebs	021	___	Morbus Hodgkin
004	___	Krebs im Kindesalter	022	___	Plasmozytom/Multiples Myelom
005	___	Hautkrebs	040	___	Wegweiser zu Sozialleistungen
006	___	Darmkrebs	042	___	Hilfen für Angehörige
007	___	Magenkrebs	043	___	TEAMWORK – Die Patienten-Arzt-Beziehung
008	___	Gehirntumoren	046	___	Ernährung bei Krebs
009	___	Schilddrüsenkrebs	048	___	Bewegung und Sport bei Krebs
010	___	Lungenkrebs	049	___	Kinderwunsch und Krebs
011	___	Rachen- und Kehlkopfkrebs	050	___	Krebsschmerzen wirksam bekämpfen
012	___	Krebs im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich	051	___	Fatigue – Chronische Müdigkeit bei Krebs
013	___	Speiseröhrenkrebs	053	___	Strahlentherapie
014	___	Bauchspeicheldrüsenkrebs	057	___	Palliativmedizin
015	___	Krebs der Leber und Gallenwege	060	___	Klinische Studien
016	___	Hodenkrebs	203	___	DVD Darmkrebs
017	___	Prostatakrebs	230	___	Leben Sie wohl – Hörbuch Palliativmedizin
018	___	Blasenkrebs			

Name: _____

Straße: _____

PLZ/Ort: _____

Informationen zur Krebsvorbeugung und Krebsfrüherkennung

Präventionsratgeber (ISSN 0948-6763)

Nr. Anzahl Titel

- 401 ___ Gesund bleiben –
Gesunde Lebensweise
- 402 ___ Gesunden Appetit! – Ernährung
- 404 ___ Aufatmen – Erfolgreich zum
Nichtraucher
- 405 ___ Hirnverbrannt –
Jugendliche und Rauchen
- 406 ___ Ihr bester Schutzfaktor –
Hautkrebs früh erkennen
- 407 ___ Achtung Sonne! –
(Kinder-)Haut schützen

Nr. Anzahl Titel

- 440 ___ Appetit auf Gesundheit – Ernährung
- 441 ___ Endlich Aufatmen! – Nichtraucher
- 442 ___ Ein Bild sagt mehr – Mammographie
- 443 ___ Ein guter Durchblick – Darmspiegelung
- 444 ___ Familienangelegenheit –
Erblicher Brustkrebs
- 445 ___ Familiengeschichte – Erblicher Darmkrebs
- 498 ___ Fragen Sie nach Ihrem Risiko –
Erblicher Brustkrebs
- 499 ___ Testen Sie Ihr Risiko –
Erblicher Darmkrebs
- 500 ___ Für Ihre Krebsvorsorge – Pass

Präventionsfaltblätter (ISSN 0948-4591)

- 430 ___ Ratsam – 10 Regeln gegen den Krebs
- 431 ___ Vorsorge à la Carte –
Krebs-Früherkennung
- 432 ___ Frühstarter gewinnen! – Kinder
- 433 ___ Was Frau tun kann – Brustkrebs
- 434 ___ Es liegt in Ihrer Hand –
Brust-Selbstuntersuchung
- 435 ___ Durch Dünn & Dick – Darmkrebs
- 436 ___ Sonne ohne Schattenseite – Hautkrebs
- 437 ___ Echt zum Abgewöhnen! – Lungenkrebs
- 438 ___ Was Mann tun kann – Prostatakrebs
- 439 ___ Schritt für Schritt – Bewegung

Informationen über die Deutsche Krebshilfe

- 600 ___ Ziele und Erfolge –
Imagebroschüre (ISSN 1617-8629)
- 601 ___ Geschäftsbericht (ISSN 1436-0934)
- 603 ___ Zeitschrift Deutsche Krebshilfe
(ISSN 0949-8184)
- 605 ___ Gemeinsam gegen den Krebs –
Deutsche Krebshilfe
- 606 ___ Kinderkrebs – kein Kinderspiel –
Deutsche KinderKrebshilfe
- 700 ___ Ihr letzter Wille – Testamentsbroschüre

Name: _____

Straße: _____

PLZ/Ort: _____