

**Klinische Evaluation eines Verfahrens zur Autofluoreszenz-
unterstützten Diagnostik von potentiell malignen
Veränderungen der Mundschleimhaut**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. dent.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Maresa Baierlein
Geburtsdatum/ Geburtsort: 08.10.1988/ Nürnberg
angefertigt an: Universitätszahnmedizin Leipzig
Sektion für Klinische und Experimentelle
Orale Medizin an der Klinik und
Poliklinik für Mund-, Kiefer- und
plastische Gesichtschirurgie
Betreuer: Univ.-Professor Dr. med. dent. habil.
Torsten W. Remmerbach

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 14.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einführung	1
1.1 Mundschleimhauterkrankungen	2
1.1.1 Orale Epitheliale Dysplasie	2
1.1.2 Potentiell maligne Veränderungen.....	4
1.1.3 Orales Plattenepithelkarzinom.....	14
1.2 Diagnostik zur Früherkennung von Karzinomen	19
1.2.1 Palpation und Inspektion	19
1.2.2 Zytologische Untersuchung	20
1.2.3 Chirurgische Biopsie.....	23
1.2.4 Weitere diagnostische Möglichkeiten	24
1.3 Autofluoreszenz	27
1.3.1 VELscope- Funktionsweise	27
1.3.2 Diaskopie.....	30
2 Ziele der Studie.....	31
3 Materialien und Methoden	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 Durchführung der Studie	32
3.3 Beurteilungsverfahren	34
3.4 Auswertung	37
4 Ergebnisse.....	40
4.1 Patientendaten	40
4.2 Klinische Befunde und Diagnosen	41
4.3 VELscope-Befunde	43
4.4 Biopsie-Entnahmestellen	45

4.5	Diagnostische Treffsicherheit.....	46
4.5.1	Positiver und negativer prädiktiver Wert	49
4.6	Ergebnisse auf Lokalisationen bezogen.....	50
5	Diskussion	54
5.1	Bewertung der Fluoreszenzbefunde hinsichtlich des Patientenkollektivs	55
5.2	Bewertung und Vergleich der Fluoreszenzbefunde.....	56
5.3	Bewertung unterschiedlicher Mundschleimhautveränderungen mittels Autofluoreszenz	60
5.4	Bewertung unterschiedlicher Lokalisationen mittels Autofluoreszenz	62
5.5	Bewertung der Quantifizierung der Fluoreszenzbefunde	63
5.6	Bewertung der Methodik	66
5.7	Autofluoreszenzdiagnostik im Vergleich mit anderen Methoden zur Früherkennung von Mundkrebs	71
6	Zusammenfassung der Arbeit.....	76
7	Literaturverzeichnis.....	80
8	Anlagen	96
8.1	Ergebnisse für Lokalisationen für b) und c).....	96
8.2	Kreuztabellen	99
8.3	Aufklärungsbogen für Patienten	100
8.4	Dokumentationsbogen	102
9	Selbstständigkeitserklärung.....	103
10	Danksagung	103
11	Lebenslauf.....	103

Abkürzungsverzeichnis

HPV	humane Papillomaviren
NPW	negativer prädiktiver Wert
PEC	Plattenepithelkarzinom
PPW	positiver prädiktiver Wert
PVL	proliferative verruköse Leukoplakie
SIN	squamöse intraepitheliale Neoplasie
VFL	Visual Fluorescence Loss
WHO	World Health Organisation

1 Einführung

Bösartige Neubildungen waren in Deutschland im Jahr 2015 für 25 % aller Todesursachen verantwortlich und sind damit die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-erkrankungen (Statistisches Bundesamt Destatis, 2017). Der Mund- und Rachenkrebs steht dabei mit insgesamt 12.830 Neuerkrankungen im Jahr 2014 an neunter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern in Deutschland. Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt aktuell bei 48 % für Männer und 59 % für Frauen (Robert Koch-Institut 2017). Diese hat sich seit Jahrzehnten kaum verbessert. Eine der Hauptursachen dafür liegt in der unverändert späten Diagnosestellung, verursacht sowohl durch den Patienten als auch den (Zahn-)Arzt. Dabei ist ein früh erkanntes orales Plattenepithelkarzinom (im Stadium I oder II) gut behandelbar. Mit weniger invasiven und aggressiven Behandlungsmethoden kann dann eine relativ hohe Lebensqualität erreicht werden und die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit steigt auf bis zu 80 % (Sciubba 2001). Doch 60 % der Patienten befinden sich bereits bei Diagnosestellung in Stadium III oder IV (Lingen et al. 2008). Nötig ist also neben einer verbesserten Prävention, in Form von Aufklärung über Risikofaktoren wie Tabak und Alkohol, eine bessere, frühere und möglichst flächendeckende Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle, beispielsweise über effektive Screening-Tests. Lingen et al. (2008) setzen folgende Kriterien für einen validen Screening-Test fest:

- Einfach, sicher, schnell und kosteneffektiv
- Hohe Akzeptanz in der Bevölkerung
- Früherkennung der Erkrankung möglich
- Hohe Sensitivität und hoher positiver prädiktiver Wert
- Erkennt Läsionen, die behandelbar sind beziehungsweise deren Fortschreiten gestoppt werden kann

Im Folgenden wird die Screening-Methode zur Früherkennung von Mundkrebs mittels Autofluoreszenz behandelt, welche seit der Zulassung des VELscope-Gerätes 2006 kontrovers diskutiert wird.

1.1 Mundschleimhauterkrankungen

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den Mundschleimhautveränderungen, welche eine große Relevanz bei der Untersuchung mittels VELscope und damit in vorliegender Arbeit besitzen. Prinzipiell sollte dabei das Plattenepithelkarzinom als maligne Veränderung und der Lichen und die Leukoplakie als potentiell maligne Veränderungen betrachtet werden. Zunächst wird der Begriff der Dysplasie geklärt werden, da dysplastische Veränderungen in invasive Karzinome transformieren können, allerdings einem invasiven Karzinom nicht zwangsläufig eine Dysplasie vorausgehen muss (Brennan 2007).

1.1.1 Orale Epitheliale Dysplasie

Die orale epitheliale Dysplasie ist eine noch reversible Veränderung von Zellen und Geweben, die durch ein Zusammenkommen von Merkmalen atypischer Zellproliferationen und gestörter Plattenepithelarchitektur gekennzeichnet ist. Eine Akkumulation von genetischen Veränderungen kann diesen Vorgang auslösen. Weiterhin ist eine orale Dysplasie mit einem erhöhten Risiko für ein Entstehen eines oralen Plattenepithelkarzinoms assoziiert (Reibel et al. 2017).

Die epitheliale Dysplasie wird in architektonische und zytologische Anomalien eingeteilt. Zu den architektonischen gehören die irreguläre Epithelschichtung, der Verlust der Polarität der Basalzellen, tropfenförmige Reteleisten, die erhöhte Mitosezahl, oberflächliche Mitosen, Dyskeratose und Hornperlen in den Retezapfen. Zytologische Veränderungen der Dysplasie sind eine erhöhte Kern/Plasma-Relation, Anisonukleose, Kernpleomorphie, Anisozytose, atypische Mitosen, Vermehrung und Vergrößerung der Nukleoli und Hyperchromasie (Cardesa et al. 2008; Kujan et al. 2007).

Histologisch unterschied die WHO Schleimhauthyperplasien von intraepithelialen Schleimhautneoplasien, die in invasive Karzinome transformieren können.

Die WHO erlaubte in der Fassung von 2005 drei gleichwertige Klassifikationen: die epitheliale Dysplasie, das SIN-System (squamöse intraepitheliale Neoplasie) und die Ljubljana-Klassifikation.

Die epitheliale Dysplasie wurde nach der WHO-Einteilung 2005 und auch in der aktuellen Version aus dem Jahr 2018 in drei Grade gegliedert:

1. Leichte Dysplasie (Architekturstörungen im unteren Epitheldrittel, zytologische Atypien)
2. Mäßige Dysplasie (Architekturstörungen bis ins mittlere Drittel)
3. Schwere Dysplasie (Architekturstörungen in mehr als zwei Dritteln mit assoziierten zytologischen Atypien ODER Architekturstörungen im mittleren Drittel mit hinreichenden zytologischen Atypien)

Dazu wird bei der WHO-Einteilung noch die Hyperplasie vor der leichten Dysplasie und das ‚Carcinoma in situ‘ nach der schweren Dysplasie gelistet. Von einer ‚Hyperplasie mit erhöhter Zellzahl‘ spricht man, wenn keine Atypien und keine Architekturstörungen vorliegen. Dagegen finden sich bei einem ‚Carcinoma in situ‘ Architekturstörungen in der ganzen oder fast ganzen Breite des Epithels, ausgeprägte Zellatypien und atypische und abnorme oberflächliche Mitosen (Cardesa et al. 2008).

Beim SIN-System wurde ähnlich wie beim WHO-System vorgegangen, außer der Zusammenführung der Kategorien ‚Schwere Dysplasie‘ und ‚Carcinoma in situ‘ zu einer Kategorie ‚SIN III‘. Dagegen entfällt beim Ljubljana-Konzept der Begriff der Dysplasie und dieses teilt in einfache Hyperplasie, basale/parabasale Hyperplasie und atypische Hyperplasie ein (Warnakulasuriya et al. 2008).

Insbesondere die ‚SIN III‘ und das ‚Carcinoma in situ‘ werden meist als ‚Hochrisiko‘-Läsionen zusammengefasst. Cruz et al. (2002) haben im Rahmen einer klinischen, retrospektiven Studie eine Transformationsrate von 14 % der dysplastischen und 0,4 % der nicht dysplastischen Läsionen angegeben. Eine Progression in ein invasives Plattenepithelkarzinom wird in 6 % der milden Dysplasien, 23 % der moderaten und 28 % der schweren Dysplasien beschrieben.

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

Tabelle 1: Drei verschiedene histomorphologische Klassifikationssysteme der WHO von 2005 für orale epitheliale Vorläuferläsionen (WHO-Klassifikation)

2017 wurde das Bestehen dieser drei verschiedenen Klassifizierungssysteme stark vereinfacht und ein neues Zweiersystem etabliert. Auf der einen Seite das vorbekannte dreistufige System, in welchem sich wieder auf den Begriff der Dysplasie berufen wird, auf der anderen Seite das noch weiter vereinfachte zweistufige System.

WHO Dysplasiegrad	Binäres System
Geringgradige Dysplasie	Low-grade dysplasia
Mäßiggradige Dysplasie	
Schwere Dysplasie/Carcinoma in situ	High-grade dysplasia/Carcinoma in situ

Tabelle 2: aktuelles WHO-System von 2017 zur Einteilung epithelialer Dysplasien (Reibel et al. 2017)

1.1.2 Potentiell maligne Veränderungen

Um über Vorläuferläsionen von oralen Plattenepithelkarzinomen zu diskutieren, muss zuerst eine einheitliche Definition für diese gefunden werden. In der Literatur finden sich Einteilungen wie Präkanzerose,

präkanzeröse Läsion, prämaligne Läsion, potentiell maligne Läsion, Präkursorläsion oder Vorläuferläsion (Remmerbach, 2012). Verständlicherweise ist eine einheitliche Klassifikation für Studien und deren Vergleich untereinander genauso wichtig, wie zur besseren Verständigung unter internationalen und nationalen Kollegen.

Nachdem die WHO 2005 als Definition die „epitheliale Vorläuferläsion“ („epithelial precursor lesion“) festsetzte, wurde bereits im selben Jahr durch eine WHO-Arbeitsgruppe in Großbritannien die Klassifikation potentiell maligne Veränderung (potentially malignant disorder) vorgeschlagen. Dadurch wurde deutlich gemacht, dass bei diesen Schleimhautveränderungen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur malignen Entartung vorliegt, dabei aber von keiner sicheren malignen Transformation ausgegangen werden kann.

Die epithelialen Vorläuferläsionen wurden von der WHO in präkanzeröse Läsionen und präkanzeröse Konditionen unterschieden, eine auch für den Kliniker sinnvolle Einteilung. Als präkanzeröse Läsion wird eine bestimmte Mundschleimhautläsion definiert, die mit einem erhöhten Risiko zur Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms assoziiert ist. Hingegen beschreibt die präkanzeröse Kondition ein generalisiertes klinisches Erkrankungsbild, das mit einer erhöhten Entartungswahrscheinlichkeit einhergeht (Warnakulasuriya et al. 2007). Zu den präkanzerösen Läsionen gehören die Leukoplakie, die Erythroplakie und die Keratose nach ‚reverse smoking‘. Dagegen zählen der Lichen ruber planus, lichenoiden Läsionen, die submuköse Fibrose, die aktinische Cheilitis, die Fanconi-Anämie, der chronische Eisenmangel, der Lupus erythematodes, die Dyskeratosis congenita, die Epidermolysis bullosa, Graft-versus-Host-Erkrankungen, die Syphilis (tertiäres Stadium) und die Xeroderma pigmentosum zu den präkanzerösen Konditionen (Warnakulasuriya 2018).

1.1.2.1 Leukoplakie und Erythroplakie

1978 definierte die WHO die orale Leukoplakie als „einen weißen Fleck oder Plaque, der weder klinisch noch histopathologisch als eine andere Krankheit charakterisiert werden kann“ (Kramer, Lucas, Pindborg 1978). 1994 wurde der Wortlaut der Definition geringfügig verändert: „Die orale Leukoplakie ist eine vornehmlich weiße Läsion der Mundschleimhaut, die keiner anderen

Einführung

Erkrankung zugeordnet werden kann“ (Axéll et al. 1996). Eine definitive Diagnose kann erst gestellt werden, wenn jegliche andere ätiologische Ursache, außer Tabak- und Betelnuss- Abusus, und histopathologisch jede andere mögliche Mundschleimhautveränderung ausgeschlossen werden konnten. Daher ist eine Biopsie zur Diagnosestellung zwingend notwendig (Warnakulasuriya et al. 2007).



Abbildung 1: Leukoplakie der rechten, seitlichen, anterioren Zunge

Quelle: Eigene Aufnahme

Folgende Differentialdiagnosen müssen ausgeschlossen werden, bevor man von der Diagnose einer oralen Leukoplakie sprechen kann:

- weißer Schwammnävus
- Friktionskeratose
- Morsicatio buccarum
- chemische Irritation
- akute pseudomembranöse Candidiasis
- Lichen planus (plaqueartig)
- lichenoider Reaktion
- diskoider Lupus erythematodes
- Haarleukoplakie
- Rauchergaumen (Warnakulasuriya et al. 2007)

Die orale Leukoplakie wird in zwei Hauptformen eingeteilt:

- Homogene Läsionen erscheinen flach, dünn, zeigen flache Risse im oberflächlichen Keratin und sind meist asymptomatisch.

Einführung

- Inhomogene Läsionen können gesprenkelt (hauptsächlich weiße, teils rote Bereiche), nodulär (runde rote oder weiße Auswüchse) oder verrukös (faltige oder gewellte Oberfläche) auftreten (Warnakulasuriya et al. 2007).

Von einer proliferativen verrukösen Leukoplakie (PVL) spricht man, wenn sich die Läsion an mehr als zwei oralen Stellen ausbreitet, einen verrukösen Bereich beinhaltet, sich stark ausbreitet oder vertieft und an einem zuvor behandelten Bereich wieder auftritt. Am häufigsten findet man die PVL an der Gingiva, an den Alveolarfortsätzen und am Gaumen (Warnakulasuriya 2018). Diese spezielle Sonderform der Leukoplakie hat eine erhöhte Entartungstendenz, ist allerdings eher selten.

Bei der Beschreibung der Leukoplakie sollte die genaue Stelle in der Mundhöhle, die Ausdehnung der Läsion und die Ätiologie (Assoziation mit Tabak oder Betel-Nuss) beziehungsweise Idiopathie angegeben werden (Warnakulasuriya et al. 2007).

Orale Leukoplakien können mikroskopisch Atrophien beziehungsweise Hyperplasien (Akanthosis) zeigen, teils sind auch Epitheldysplasien zu finden (Remmerbach 2012). Allerdings ist die Bezeichnung orale Leukoplakie keine histopathologische, sondern lediglich eine klinische Diagnose.

Die Prävalenz der oralen Leukoplakie schwankt weltweit sehr stark. In einer deutschen Studie konnte eine Prävalenz für Männer von 2,3 % und für Frauen von 0,9 % festgestellt werden. Weiterhin konnte in der Studie ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Leukoplakie und einem niedrigeren (3,3 %) beziehungsweise einem höheren Bildungsniveau (0,5 %) festgestellt werden (Reichart 2000). Das typische Manifestationsalter liegt dabei ab einem Alter von 40 Jahren. Die Leukoplakie tritt unter Rauchern sechs Mal häufiger auf, als unter Nichtrauchern (Warnakulasuriya 2018).

Die maligne Entartungsrate von Leukoplakien wird in der Literatur mit sehr unterschiedlichen Zahlen angegeben. Sie liegt zwischen 0,9 % und 17 %, wobei die inhomogenen Leukoplakien im Gegensatz zu den homogenen als Hoch-Risiko-Läsionen mit einer erhöhten Entartungswahrscheinlichkeit

eingestuft werden müssen (Reibel J 2003; Scully und Bagan 2009; Böcking et al. 2011; Yanik et al. 2015; Saito et al. 2001).

Dagegen erscheinen Erythroplakien als feuerrote, scharf umgrenzte Schleimhautveränderungen, die oft auch unterhalb des normalen Schleimhautniveaus liegen. Traditionell wird die Erythroplakie als ein feuerroter Fleck beschrieben, der weder klinisch noch pathologisch als eine andere definierbare Erkrankung charakterisiert werden kann (Holmstrup 2017).

Differentialdiagnosen für Erythroplakie:

- Desquamative Gingivitis
- Erythematöser Lichen planus
- Discoider Lupus erythematoses
- Pemphigoid
- Hypersensitive Reaktionen
- Erythematöse Candidiasis
- Kaposi-Sarkom
- Hämangiom
- Hamartom/Neoplasie
- Histoplasmose (Warnakulasuriya et al. 2007)

Häufig treten weiße und rote Veränderungen gemeinsam in einer Läsion auf. Diese werden als Erythroleukoplakien bezeichnet (Warnakulasuriya 2018).

Die Erythroplakie hat im Gegensatz zur Leukoplakie eine wesentlich höhere Entartungswahrscheinlichkeit von bis zu 85 % (Scully C, Bagan J 2009; Hullmann und Reichert 2011)

Folgende Faktoren erhöhen die Entartungswahrscheinlichkeit:

- Weibliches Geschlecht (Yanik et al. 2015)
- Langes Bestehen
- Idiopathische Leukoplakie (z. B. bei Nichtrauchern)
- Am Mundboden oder an der Zunge lokalisiert
- Gleichzeitige Candida-Besiedlung

Einführung

- Größe über 2 cm²
- Vorbekannte Tumoren im Kopf-Hals-Bereich
- Epitheliale Dysplasien
- Inhomogenität
- DNA-Aneuploidie (Remmerbach 2012)

Die Behandlung der Leukoplakie unterscheidet sich stark, je nach Art der Leukoplakie und dem Vorliegen von Faktoren, die die Entartungswahrscheinlichkeit erhöhen. Besonders bei planen, homogenen Leukoplakien kann sich meistens für eine halbjährliche Kontrolluntersuchung entschieden werden. Ebenfalls kann solch eine Kontrolle regelmäßig mit der Entnahme einer Bürstenbiopsie kombiniert werden. Bei Läsionen mit einer Ausdehnung von über 2-3 cm oder beim Vorliegen einer SIN I sollte das Nachsorgeintervall 3 Monate nicht überschreiten. Selbige Intervalle sollten auch für bereits entfernte Läsionen gelten. Dagegen sollte bei inhomogenen Leukoplakien eine Entfernung in Betracht gezogen werden. Läsionen, bei denen eine SIN II oder III festgestellt wurde, und Erythroplakien sollten vollständig exzidiert werden (Zhang et al. 2016). Das Ergebnis einer einmaligen Inzisionsbiopsie sollte nicht als repräsentativ für die Gesamtläsion angesehen werden (Remmerbach 2012; Saito et al. 2001).

1.1.2.2 Oraler Lichen

Der orale Lichen planus ist eine T-Zell-vermittelte chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit einer Prävalenz von circa 1-2 % (Epstein et al. 2003). Weder Ätiologie noch Pathogenese sind bisher vollständig aufgeklärt, wodurch der Lichen planus beständiges Thema aktueller Forschungen ist.

Am häufigsten betroffen sind die bukkale Mukosa, die Zunge und die Gingiva, gefolgt von der labialen Mukosa und dem bukkalen Vestibulum. Frauen sind stärker betroffen als Männer, bei einem Manifestationsalter um die 60 Jahre (Olson et al. 2016).



Abbildung 2:oraler Lichen des linken Planum buccale

Quelle: Eigene Aufnahme

Bei den meisten Patienten kann keine konkrete Ursache für den vorliegenden Lichen planus gefunden werden. Selten zählen zahnärztliche Materialien (z. B. Amalgam), Medikamente (NSAP's (James W. Little 1987), ACE-Hemmer, Antihypertensiva), Stress (Olson et al. 2016), Traumata oder Infektionen (Herpes simplex Virus, Epstein-Barr-Virus, Humanes Papillomvirus, Helicobacter pylori oder Hepatitisviren) zu den Ursachen (Remmerbach 2012; Epstein et al. 2003). Wenn solch eine identifizierbare Ursache gefunden werden kann, muss von einer lichenoiden Reaktion gesprochen werden, welche sich allerdings weder klinisch noch histopathologisch vom oralen Lichen planus unterscheidet. Weiterhin können beim oralen Lichen planus wie auch bei der oralen lichenoiden Läsion Allergen-getriggerte lichenoiden Läsionen auftreten (Olms und Remmerbach 2017). Patienten mit oralem Lichen entwickeln häufiger Angststörungen oder Depressionen, wodurch eine Überweisung zur psychologischen Behandlung sinnvoll sein kann. Denn die Reduktion des Stress-Levels kann wiederum zu einer Verbesserung der Krankheitssymptome des Lichen planus führen (Krasowska et al. 2008).

Ebenfalls ist eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus assoziiert mit einem höheren Risiko für das Entstehen eines Lichen planus, statistisch jedoch abhängig von der geografischen Region. Daher stellten Carrozzo et al. (2001) auch die Vermutung der Existenz einer Untergruppe des Hepatitis-C-bezogenen oralen Lichen an, die genetisch bedingt nur in bestimmten Regionen ausgeprägt ist. Aus diesem Grund wird häufig ein Hepatitis-C-Test

Einführung

bei der Diagnose eines Lichen planus gefordert (Shengyuan et al. 2009; Alaizari et al. 2016).

Die Pathogenese des oralen Lichen planus ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wird eine T-Zell-vermittelte entzündliche Gewebereaktion vermutet, welche auf Antigen-spezifischen und nicht-spezifischen Mechanismen beruht. Bei Antigen-spezifischen Reaktionen kommt es zur Antigen-Präsentation durch basale Keratinozyten, zur Aktivierung von CD4+-Helfer-Zellen und zur Freisetzung von Zytokinen, was schließlich zu einer zytotoxischen Reaktion gegen die Basalzellschicht führt. Bei nicht-spezifischen Mechanismen kommt es zur Freisetzung von Mastzellen und der Hochregulierung von Matrix-

Metalloproteinasen, was schließlich zu einer Infiltration von T-Zellen in die Lamina propria, zur Störung der Basalmembran, zum Eintritt von Immunzellen in die Epidermis und zur Apoptose von Keratinozyten führt (Roopashree et al. 2010). T-Lymphozyten sammeln sich unter dem Epithel der Mundschleimhaut an und erhöhen die Differenzierungsrate des Plattenepithels, was zu einer Hyperkeratose und einem Erythem mit oder ohne Ulzeration führt (Epstein et al. 2003).

Ein klinischer Verdacht auf Lichen wird histologisch auf Grund folgender Merkmale bestätigt: Hyperkeratose, Degeneration der basalen Epithelzellen und Kolloidkörper und eosinophile Körper nahe dem basalen Epithel. Weiterhin findet sich ein dichtes, bandförmiges Infiltrat, bestehend aus Lymphozyten, in der subepithelialen Region. Durch die Zerstörung der basalen Epithelzellen kommt es zum ‚Sägezahn-Aussehen‘ der Rete-Kämme (Epstein et al. 2003). Besonders bei atypischen, erosiven, erythematösen oder blasenartigen Läsionen sollte ein Lichen histologisch gesichert werden (Remmerbach 2012). Allerdings treten auch bei der histopathologischen Beurteilung große Unterschiede auf. Beispielsweise belief sich laut der Studie von van der Meij et al. (1999) die interindividuelle Übereinstimmung auf gerade einmal 0,20-0,51 nach Cohens Kappa (schlecht bis moderat) und die intrapersonelle Übereinstimmung auf 0,50-0,67 (van der Meij, E. H. et al. 1999). Klare diagnostische Kriterien fehlen weiterhin.

Einführung

Klinisch unterscheidet man den retikulären Typ, den papulären, den plaque-like, den atrophischen, den erosiv-ulzerierenden sowie den bullösen Typ (Warnakulasuriya 2018).

Die häufigste Form, der retikuläre Typ, imponiert als nicht abwischbare, weiße Epithelveränderung, welche in ihrem Muster feine linien- oder netzförmige, bisweilen farnkrautartige Verzweigungen zeigt, bekannt als Wickham-Streifen. Der retikuläre Lichen ist meist asymptomatisch und findet sich häufig auf der bukkalen Mukosa, den Lippen, der Zunge oder der Gingiva (Epstein et al. 2003). Beim retikulären Lichen planus der Zunge allerdings kann es zu Brennen und Geschmacksveränderungen kommen (Olson et al. 2016).

Erosive Formen zeigen meist ein Erythem, ausgelöst durch Entzündung oder dünneres Epithel beziehungsweise beides, und weiße Streifung in den Randbezirken. Die erosive Form findet sich deutlich häufiger auf Wangen und Zunge als die retikuläre Form, dort zeigen sich fibrinös belegte Ulzera auf erythematöser Schleimhaut. Weiterhin stellen sich beim erosiven Lichen oft brennende Schmerzen, Blutungen und Empfindlichkeit ein (Epstein et al. 2003; Olson et al. 2016).

Der plaque-artige orale Lichen planus zeichnet sich durch Epithelhyperplasie aus, nur im Randbereich der großen, flächigen, weißen Plaques findet sich teilweise Wickham-Streifung (Straßburg und Knolle 1991).

Der in der Mundhöhle sehr selten auftretende bullöse Typ ist durch Blasen, hervorgerufen durch Ödem-Entstehung innerhalb der Basalzellschicht, Ulzerationen, welche nach Mikrotraumata der Blasen entstehen, weiße pseudomembranöse Areale und häufig fibrinbedeckte Erosionen mit weißer Streifung in den Randbezirken gekennzeichnet (Epstein et al. 2003).

Das Bild eines atrophen Lichens entsteht meist auf dem Boden einer jahrelang bestehenden Schleimhautveränderung. Dabei findet sich ein glattes, rötlich bis graues Schleimhautareal, welches gut abgrenzbar unterhalb des ihn umgebenden Schleimhautniveaus liegt. Im Randbezirk kann die so genannte „Wickham-Streifung“ erkennbar sein (Straßburg und Knolle 1991).

Neben der Mundhöhle ist die Haut der am häufigsten von Lichen planus betroffene Bereich beim Menschen. Typischerweise finden sich beim kutanen

Lichen planus zahlreiche kleine, rötlich-livide oder bräunliche Knötchen mit polygonaler Umrissform und starkem Pruritus an charakteristischen Körperstellen des Oberkörpers oder der Extremitäten, beispielsweise den Handgelenkbeugen und Beugeseiten der Unterschenkel. Die millimetergroßen Knötchen sind von einem weißlichen Netz überzogen, den ‚Wickham-Streifen‘. Auch Nagelveränderungen sind möglich (Koilonychie), wobei die Nagelplatten einreißen, Längsstreifen entstehen und die Nagelplatten dünner werden können. Bei zwei Drittel der Patienten mit einem Lichen planus der Haut findet sich ebenfalls auch eine orale Läsion, dagegen findet sich bei Patienten mit vornehmlich oralem Lichen nur bei 16 % auch eine Läsion der Haut (Roopashree et al. 2010).

Da der Lichen planus eine entzündliche Autoimmunerkrankung ist, findet sich innerhalb einer Läsion eine erhöhte Zell-Umsatz-Rate, wodurch genetische Fehler wahrscheinlicher werden. Molekulare Veränderungen innerhalb der Läsion führen zu einer Dysplasie und damit zu einer höheren Transformationswahrscheinlichkeit (Epstein et al. 2003). Die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Transformation eines Lichen ruber festzulegen wird erschwert durch das Problem der Diagnosestellung und der sicheren Unterscheidung zur lichenoiden Läsion (Fitzpatrick et al. 2014). Am häufigsten von einer malignen Entartung ist der orale Lichen der Zunge betroffen (Fitzpatrick et al. 2014). Insgesamt zeigten Untersuchungen von 1924 bis 2007 eine maligne Transformation des oralen Lichen ruber von 0-12,5 %, wobei große Fallserien eine mittlere Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen im Bereich eines Lichens von 1-2 % zeigten (Thiessen et al. 2013; Irani et al. 2016; Carrozzo et al. 2001; Gonzalez-Moles et al. 2017; Mignogna et al. 2001). Dabei sind die erosiven und atrophischen Formen am häufigsten von einer malignen Transformation betroffen, wobei der Tabakkonsum eine untergeordnete Rolle bei der Entartung spielt (Gonzalez-Moles et al. 2008; Carrozzo et al. 2001). Auch spielt weder die Ausdehnung der Läsion noch die Verstärkung der Symptome eine übergeordnete Rolle bei der Entwicklung eines Karzinoms, sondern der Verlust der Homogenität innerhalb einer Läsion (Mignogna et al. 2001).

Bei der Therapie des oralen Lichens sollte die Reduktion der Symptome im Mittelpunkt stehen und auf die Ausheilung der ulzerierenden und erosiven Areale fokussiert werden, um die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation zu reduzieren (Eisen et al. 2005). Dafür kommen hauptsächlich topische Kortikosteroide in Frage, welche mit anästhesierenden Salben kombiniert werden können (Epstein et al. 2003; Gupta und Ghosh 2017). Weiterhin sollten Trigger-Faktoren, wie Candida-Infektionen, Drogenabusus oder Irritationen von Zähnen, eliminiert werden. Ab einer SIN II sollte sich für eine chirurgische oder eine Laser-Exzision der Läsion entschieden werden.

1.1.3 Orales Plattenepithelkarzinom

Mund- und Pharynx- Krebs ist die am sechst häufigsten auftretende Krebsart weltweit, wovon 90 % der bösartigen Tumore auf das Plattenepithelkarzinom entfallen. Es wird eine jährliche Inzidenz von ungefähr 275.000 Neuerkrankungen für Karzinome der Mundhöhle und 130.000 für Pharynxkarzinome weltweit angenommen, wovon zwei Drittel in Entwicklungsländern auftreten (Warnakulasuriya 2009). In Ländern mit dem höchsten Risiko für Mundkrebs, wie Sri Lanka, Indien, Pakistan und Bangladesch, macht diese Art von Tumor sogar ein Viertel aller Krebs-Neuerkrankungen aus und stellt damit den häufigsten Tumor bei Männern dar. Die weltweite Todesrate liegt bei 3-4 Männern pro 100.000 und 1,5-2 Frauen pro 100.000 (Warnakulasuriya 2009).

In der EU wurden 2004 67.000 Neuerkrankungen registriert, wodurch Mund- und Pharynxkarzinome in den Ländern der EU die siebthäufigste Krebsart darstellt (Warnakulasuriya 2009). Als Europäer hat man ein lebenslanges Risiko von 1,85 % als Mann und 0,37 % als Frau an Mund- beziehungsweise Pharynxkarzinomen zu erkranken. Insgesamt liegen die Inzidenz-Raten in Westeuropa höher als in Süd- oder Nordeuropa, allerdings weist Osteuropa die höchsten Raten auf. Besonders hoch liegt die Inzidenz in Frankreich und Ungarn (Warnakulasuriya 2009). In Deutschland lag die altersstandardisierte Inzidenzrate nach ICD-10-Code für Mundhöhlen- und Rachenkarzinome (C00-C14) 2014 für Männer bei 16,9/100.000 (9.130 Neuerkrankungen) und für

Einführung

Frauen bei 5,9/100.000 (3.700 Neuerkrankungen). Damit liegt der Mundkrebs an neunter Stelle der häufigsten Tumorlokalisationen bei Männern in Deutschland 2014 (Robert Koch Institut 2017).

Die Mortalität von Karzinomen der Mundhöhle ist in fast allen europäischen Ländern zwischen 1950 und 1980 stark angestiegen. In Deutschland und Ungarn hat sich in dieser Zeitspanne die Mortalität für Männer vervierfacht und in Polen, Rumänien oder Spanien verzweifacht (La Vecchia et al. 2004). Seit den späten 1980er Jahren sinkt die Mortalitätsrate in Westeuropa wieder leicht. Allerdings stieg die Rate weiterhin in Ländern Mittel- und Osteuropas bis in die 1990er Jahre, mit besonders hohen Zahlen in Ungarn, der Slowakei, Slowenien und Russland. In Ungarn stieg die Mortalitätsrate bis auf ein Maximum von 51,4 pro 100.000 Einwohner im Alter von 35-64 Jahren an (La Vecchia et al. 2004). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate für Mund- und Rachenkarzinome lag in Deutschland 2014 für Männer bei 7,3/100.000 (4.095 Sterbefälle) und für Frauen bei 1,9/100.000 (1.353 Sterbefälle) (Robert Koch Institut 2017).

In fast allen Ländern der Welt ist die Inzidenz von Mundkrebs bei Männern höher als bei Frauen. Dies ist vermutlich auf die häufigere Anwendung von Risikogewohnheiten wie Alkohol- und Tabakgenuss und eine längere Exposition von UV-Licht beim Arbeiten im Freien- in Bezug auf Lippenkarzinome- bei Männern zurückzuführen (Warnakulasuriya 2009). Doch auch die Gewohnheiten von Frauen hinsichtlich Alkohol- und Tabakgenuss haben sich verändert, so stiegen die Mundkrebsraten bei Frauen in Teilen Europas, besonders in Ungarn, Belgien, Dänemark und der Slowakei, zwischen 1980 und 2000 an (La Vecchia et al. 2004).

Das Mundkrebsrisiko steigt mit dem Alter und ist bei Personen im Alter von 50 Jahren und mehr am höchsten (Warnakulasuriya 2009). In Deutschland lag das mittlere Erkrankungsalter für Männer 2014 bei 63 Jahren und für Frauen bei 66 Jahren (Robert Koch Institut 2017).

In Europa und der USA stellt die Zunge mit 40-50 % die häufigste Stelle dar, an der sich Karzinome der Mundhöhle entwickeln. Unter der asiatischen Bevölkerung ist die Wange am häufigsten von malignen Tumoren im Mund

betroffen, was vermutlich auf die große Verbreitung des Betelnuss- und Tabak-Kauens zurückzuführen ist (Warnakulasuriya 2009).

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate für Mundkrebs liegt bei circa 50 % (Kreppel et al. 2011), welche sich seit mehr als 30 Jahren kaum verändert hat. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag in Deutschland 2013/2014 bei 48 % für Männer und 59 % für Frauen (Robert Koch Institut 2017). Allein die 5-Jahres-Überlebensrate für Plattenepithelkarzinome der Lippe lag bei 90 %, was eine Ausnahme im Bereich der Karzinome der Mundhöhle darstellt (Warnakulasuriya 2009). Insgesamt liegt die Überlebensrate weltweit bei Frauen um 22 % höher als bei Männern, was vermutlich von biologischen Faktoren, Behandlungs-Compliance und Gesundheits-Verhalten abhängig ist (Innos et al. 2015). Am stärksten wird die 5-Jahres-Überlebensrate allerdings vom Tumorstadium beeinflusst. Nach der Studie von Kessler et al. (2007) beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Mundhöhlenkarzinome der Kategorie T1 bei neoadjuvanter Therapie 83,1 % und für die adjuvante Therapie 70,1 %, für die Kategorie T2 79,6 % beziehungsweise 57,7 %, für Tumoren der Kategorie T3 68,2 % beziehungsweise 33,2 % und für die Kategorie T4 51,4 % beziehungsweise 30,5 %.

Studien zufolge suchen Patienten erst bis zu 3 Monate nach ersten Symptomen, die mit einem Tumor der Mundhöhle in Verbindung stehen könnten, professionelle Hilfe auf, wodurch sich die Rate an Patienten mit fortgeschrittenen Stadien seit 40 Jahren kaum verändert hat (Warnakulasuriya 2009; Gómez et al. 2009). Durch den asymptomatischen Beginn des Tumorwachstums wird die Ernsthaftigkeit der Erkrankung durch den Patienten meist unterschätzt (Gupta et al. 2007).

Der Ursprung eines oralen Plattenepithelkarzinoms liegt im oralen Keratinozyt, in dem eine spontane DNA-Mutation stattfinden kann. Das Konzept der genetischen Grundlage hinter malignen Tumoren ist die Überexpression von Onkogenen, hauptsächlich Wachstumsfaktorrezeptoren und Matrix-Metalloproteinasen, und/oder das Ausschalten von Tumorsuppressorgenen, als wichtigste Vertreter sind p16, p53 und TP53 zu nennen. Dabei können auch genetische Variationen in den xenobiotisch metabolisierenden Enzymen,

die den karzinogenen Metabolismus, DNA-Reparaturmechanismen und weitere Schutzmechanismen beeinflussen, die Effekte der Risikofaktoren Tabak und Alkohol erklären (Scully und Bagan 2009).

Beim Plattenepithelkarzinom lassen sich zwei unterschiedliche Wachstumsformen unterteilen: das endophytische und das exophytische. Das dominierende exophytische Wachstum zeichnet sich durch mundhöhlenwärts gerichtete, derbe, verruköse, blumenkohlartige Knoten aus, die häufig eine ulzerierte Oberfläche aufweisen. Die selteneren endophytisch wachsenden Tumore breiten sich hauptsächlich kraterförmig in die Tiefe aus und zeichnen sich durch einen meist unregelmäßigen, derben Rand aus, die sogenannte ‚Krebshärte‘. In einem frühen Stadium fehlen oft die typischen Malignitätszeichen, dafür finden sich frühe klinische Zeichen, wie schlecht oder nicht heilende Wunden oder Druckstellen, die trotz Entfernung der Ursache keine Heilungstendenz zeigen. Im fortgeschrittenen Tumorstadium finden sich häufig ein derber Palpationsbefund, eine unscharfe Begrenzung zum angrenzenden Gewebe, Schluckbeschwerden, Sensibilitätsausfälle, Sprachstörungen oder Störungen der Mundöffnung, nicht druckdolente, geschwollene Lymphknoten im Halsbereich und/oder Foetor ex ore. (Reichardt und Remmerbach 2016).

Die wichtigsten Risikofaktoren für Mundkrebs sind neben Alkohol und Tabakkonsum weiterhin das Kauen von Betel in süd- und ostasiatischen Ländern (Miyazaki et al. 2005; Madathil et al. 2016) und eine schlechte Mundhygiene (La Vecchia et al. 1997). Tabak und Alkohol wirken synergistisch, was bedeutet, dass Menschen mit einem gewohnheitsmäßigen Genuss von hochprozentigem Alkohol und durch gewohnheitsmäßigen Tabakkonsum ein 38-mal höheres Risiko haben, an Mundkrebs zu erkranken, als Menschen, die weder Alkohol noch Tabak konsumieren (Blot et al. 1988). Rauchen erhöht dabei die Acetaldehyd-Belastung nach Alkoholkonsum und Alkohol erhöht die Aktivierung von Pro-Karzinogenen in Tabak aufgrund erhöhter metabolischer Aktivierung durch ein induziertes Cytochrom P450-2E1-abhängiges mikrosomales Biotransformationssystem in der Mukosa und der Leber (Seitz und Cho 2009).

Einführung

In Studien wurde der Konsum von Obst, Gemüse und Ballaststoffen als risikominimierend für Mundkrebs festgestellt (Scully und Bagan 2009; Bravi et al. 2017; Garavello et al. 2008; Bravi et al. 2013; Kawakita et al. 2017). Weiterhin wird nahegelegt, dass Tierprodukte, stärkehaltige Produkte und tierische Fette das Plattenepithelkarzinom-Risiko erhöhen können (Edefonti et al. 2015).

Außerdem begünstigt eine HPV-Infektion vermutlich das Entstehen eines Plattenepithelkarzinoms, besonders bei Zungen- und Oropharynx-Karzinomen bei jungen Menschen. Dabei konnte festgestellt werden, dass der HPV-16-Typ die entscheidende Rolle bei der Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms spielt, unabhängig von den etablierten Risikofaktoren Alkohol und Tabak (D'Souza et al. 2007). Allerdings wird ein positiver HPV-Befund bei Mundkrebs assoziiert mit einer verbesserten Überlebensrate, besonders im Oropharynx, aber auch in der Mundhöhle (Li et al. 2018).

Weitere Risikofaktoren sind UV-Strahlen, ionisierende Strahlung, Infektionen und Immuninkompetenz (Scully und Bagan 2009).

Die Inzidenz von Lippenkarzinomen könnte durch die Reduktion von Sonneneinstrahlung reduziert werden. Die größten Veränderungen der Inzidenzraten könnte allerdings die Elimination von Tabakkonsum und die Reduktion von Alkoholkonsum bewirken. Allein drei Viertel aller Mundkrebsfälle könnten somit verhindert werden (Warnakulasuriya 2009).

1.2 Diagnostik zur Früherkennung von Karzinomen

1.2.1 Palpation und Inspektion

Trotz langer Forschung nach neuen kostengünstigen, zeitsparenden und sicheren Methoden zur Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle, ist der ‚Goldstandard‘ zur flächendeckenden Untersuchung weiterhin die visuelle und manuelle Inspektion der Mundschleimhaut unter weißem Licht (Mehrotra 2012). Daher sollte jede Vorsorgeuntersuchung beim Zahnarzt eine solche Untersuchung der Mundschleimhaut beinhalten (Balakirski et al. 2014). Die Palpation und Inspektion stellt dabei eine Form des Screenings dar, bei welcher nur eine Verdachtsdiagnose gestellt, aber keine endgültige Entscheidung über die Malignität beziehungsweise den Dysplasiegrad einer Läsion gefällt werden kann (Lingen et al. 2008). Selbstverständlich erleichtert ein fundiertes Wissen über Mundschleimhauterkrankungen die frühe Detektion von auffälligen Veränderungen und somit auch von Karzinomen der Mundhöhle.

Eine Metaanalyse von Downer et al. (2004) ermittelte aus acht Studien zum Thema orale Untersuchung (COE) durch Inspektion und Palpation eine Sensitivität für maligne und prä-maligne Läsionen von 84,8 % und eine Spezifität von 96,5 %. Als Goldstandard wurde die Einschätzung eines Spezialisten für Mundschleimhauterkrankungen gesetzt. Eine Studie aus Bern untersuchte die Genauigkeit der Erstdiagnosen und stellte fest, dass 36,6 % der Zuweisungsdiagnosen bei Überweisung und 70 % der Arbeitsdiagnosen aus der stomatologischen Sprechstunde mit der histopathologisch gesicherten Diagnose übereinstimmten (Buser et al. 2006).

Wenn vorerst kein Malignitätsverdacht bei einer detektierten Mundschleimhautveränderung besteht und diese nach Entfernung der Ursache spätestens nach zwei Wochen zurückgegangen ist, kann auf eine Biopsie zunächst verzichtet werden (Hullmann und Reichert 2011).

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass bereits Aufklärung über Mundkrebs bei Risiko-Patienten (Tabak- und/oder Alkohol- Abusus) zu einer früheren Erkennung der Krankheit führt (Gómez et al. 2009). Denn bereits eine um 30

Tage spätere Diagnosestellung geht mit einem schwereren Tumorstadium einher (Albert 2008).

1.2.2 Zytologische Untersuchung

Bei großflächigen Mundschleimhautveränderungen bedeutet eine Exzisionsbiopsie für den Patienten funktionelle Einbußen. Eine kleinflächige Inzisionsbiopsie kann allerdings den Ort einer beginnenden malignen Transformation verfehlen (Driemel et al. 2008). Die Bürstenbiopsie dagegen ist geeignet, größere Mundschleimhautareale in ihrer Gesamtheit zu erfassen (Hullmann und Reichert 2011). In Deutschland wurde daher am Leipziger Universitätsklinikum seit 1997 für die zytologische Untersuchung die Technik der Bürstenbiopsie entwickelt. Ziel dieser Exfoliativzytologie ist es, auch in der Allgemein-Zahnarztpraxis eine unklare Schleimhautläsion mittels einer minimal-invasiven Technik möglichst sicher abklären zu können.

Die Exfoliativzytologie (Bürste) hat sich bereits über Jahrzehnte als fester Bestandteil der gynäkologischen Krebsvorsorge etabliert und zu einer maßgeblichen Reduktion der Mortalität durch das Portiokarzinom geführt (Sawaya et al. 2001). Bei der Exfoliativzytologie werden abgeschilferte Zellen oder Zellverbände des Gesamtepithels mittels eines Tupfers, Watteträgers oder einer Abstrichbürste gewonnen, auf einen Glasobjektträger übertragen und anschließend zytopathologisch untersucht. Die modifizierte Entnahmetechnik mittels Bürstenbiopsie wurde von der gynäkologischen Methode übernommen und weiterentwickelt. Hierzu werden mit einer speziell entwickelten Nylonbürste (ORCA-Brush, DGOD mbH, Leipzig) mittels mindestens zehnmaliger Rotation an der entsprechenden Läsion im Mund transepithelial repräsentative Zellen gewonnen, die dann alkoholfixiert und mit Papanicolaou gefärbt, in einem Labor von den Zytopathologen ausgewertet werden können (Remmerbach et al. 2007).

Folgende Informationen sollten, laut dem Beschluss der Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Deutschen Gesellschaft für Zytologie, dem pathologischen Befund zu entnehmen sein (Bibbo et al. 1983; Böcking et al. 1984):

1. Angabe des eingesandten Untersuchungsmaterials ggf. auch der klinischen Fragestellung beziehungsweise der klinischen Verdachtsdiagnose laut Begleitschein
2. Beschreibung des enthaltenen Untersuchungsmaterials: Typ, Makroskopie
3. Beschreibung der Zellbilder ggf. mit Hinweisen auf Erhaltungszustand und Repräsentativität
4. Stufung der Malignitätswahrscheinlichkeit
 - A bösartige Zellen nicht nachweisbar
 - B bösartige Zellen nicht sicher auszuschließen
 - C bösartige Zellen wahrscheinlich
 - D bösartige Zellen nachweisbar
 - E unzureichendes Untersuchungsmaterial
5. Diagnose im Klartext: möglichst unter Verwendung der ‚preferred terms‘ der ICD-10; ggf. Ausschlussdiagnosen, Kommentare, Empfehlungen, Stellungnahmen zu klinischen Fragestellungen.

Die Unterteilung in Dysplasiegrade ist dabei nicht möglich. Für diese Unterteilung ist eine Exzisionsbiopsie nötig.

Durch das Prinzip der Migration von Zellen der Basalschicht in oberflächliche Schichten, können Dysplasie- und Malignitätszeichen auch in oberen Plattenepithelschichten erkannt werden, wodurch die Bürstenbiopsie eine höhere Aussagekraft über das Gesamtepithel liefern kann (Böcking et al. 2011).

Die Sensitivität der klassischen Bürstenbiopsie für Karzinome und Dysplasien der Mundhöhle variiert zwischen 91,3 % und 94,6 % (Remmerbach et al. 2007). Scheifele et al. (2004) konnten eine Sensitivität von 92,3 % und Güneri et al. (2011) 92,3 % feststellen.

Für die Spezifität finden sich Werte zwischen 95,1 % und 97,4 % (Remmerbach et al. 2007). Scheifele et al. (2004) eruierten für die Spezifität 94,3 % und Gupta et al. (2007) 92 %.

Zwar weist die Bürstenbiopsie viele Vorteile auf, Nachteile zeigen sich allerdings an der Lippe und bei der Tumornachsorge. Da die Lippe eine

ausgeprägte Verhornung vorweist, kann mit Hilfe der Bürste dort keine ausreichende Zellzahl gewonnen werden. Deshalb ist die Bürstenbiopsie keine geeignete Methode zur Früherkennung von Lippenkarzinomen (Remmerbach et al. 2007). Für die Tumornachsorge eignet sich die Bürstenbiopsie nur bei sichtbaren Mundschleimhautveränderungen. Bei einem Tumorverdacht in tieferen Schichten (beispielsweise unter Lappenrekonstruktionen) sollte eine chirurgische Biopsie durchgeführt werden.

Die Sensitivität und Spezifität der Zytologie können allerdings abhängig von ergänzenden Analysemethoden, wie der DNA-Zytometrie und der AgNOR-Methode auf bis zu 100 % gesteigert werden (Hullmann und Reichert 2011).

Bei der DNA-Zytometrie wird der Nettoeffekt der chromosomalen Abberation auf den DNA-Gehalt der Zellkerne als diagnostischer Marker genutzt (Alaizari et al. 2018). Dabei ist das quantitative zytometrische Äquivalent chromosomaler Aneuploidie die DNA-Aneuploidie (Motherby et al. 1998). Eine Abweichung von mehr als 10 % des Nettogehaltes der Zellkern-DNA kommt nur in Tumorzellen vor und ist damit ein Nachweis von Tumorgewebe (Böcking et al. 2011). Falls keine DNA-Aneuploidie nachweisbar ist, kann die Malignität trotzdem nicht ausgeschlossen werden, da manche Tumore eine zu geringe chromosomale Abberation aufweisen.

Für die Methode wird die DNA von einigen hundert Zellen mit fluoreszierenden oder Licht absorbierenden Farbstoffen- Pararosanilin oder Thionin nach Feulgen und Rossenbeck- angefärbt und daraufhin fotometrisch die emittierte Fluoreszenz beziehungsweise das absorbierte Licht pro Zellkern gemessen. Dafür werden mittels computerbasiertem Bildanalyse-System und Kamera mit Interferenzfilter mindestens 300 Zellkerne nach Zufallskriterien gemessen. Als Referenzzellen werden circa 30 morphologisch unauffällige diploide Zellen aus demselben Präparat herangezogen. Weiterhin wird nach Zellen mit einem erhöhten DNA-Gehalt von grösser als 9c gesucht, dabei entspricht 1c der DNA-Menge eines einfachen Chromosomensatzes (Remmerbach et al. 2007).

Durch die zusätzliche Methode der DNA-Bild-Zytometrie konnte die Sensitivität für dysplastische und maligne Läsionen bei Remmerbach et al.

(2007) auf 97,8 % und die Spezifität auf 100 % gesteigert werden. Maraki et al. (2004) erreichten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97,4 %.

Eine weitere Methode, um die Sensitivität und Spezifität der Bürstenbiopsie auf jeweils 100 % zu steigern, ist die Analyse der ‚Argyrophilen Nukleolus organisierenden Regionen‘ (AgNOR). Dabei stellen AgNORs silberanfärbbare nukleäre Regionen dar, deren Größe, Anzahl und Verteilung im Zellkern mit der Proteinsynthese in Zusammenhang stehen. Die sichtbaren AgNORs werden gezählt, deren Zahl mit der Zellzyklusphase und damit der Proliferationstendenz der Zelle korrespondiert (Böcking et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit wurde bei der pathologischen Auswertung der Bürstenbiopsien zusätzlich mit der DNA-Bild-Zytometrie die Diagnose gesichert.

1.2.3 Chirurgische Biopsie

Zur Diagnosesicherung einer auffälligen Läsion steht dem Untersuchenden als Goldstandard immer noch die histopathologische Untersuchung eines exzidierten Gewebes zur Option. Ebenfalls sollte bei einem positiven oder unsicheren Bürstenbiopsie-Ergebnis immer eine Exzisionsbiopsie angeschlossen werden.

Bei einer Inzisionsbiopsie wird ein Teil des suspekten Gewebes entfernt, wogegen bei der Exzisionsbiopsie das auffällige Gewebe in toto entfernt wird. Für welche Form der Biopsie sich der Chirurg entscheidet, hängt von der Größe der Läsion, der Lokalisation und der Verdachtsdiagnose ab.

Eine chirurgische Biopsie sollte möglichst an der klinisch suspektsten Stelle der Läsion durchgeführt werden. Die Probeentnahme sollte nach Möglichkeit nicht in der allgemeinen Zahnarztpraxis durchgeführt werden, sondern zum onkologisch versierten Zahnarzt überwiesen werden.

Mikroskopisch lassen sich durch die histopathologische Inspektion der Grad der epithelialen Dysplasie und ein eventuell vorhandenes invasives Wachstum beurteilen (Kreppel et al. 2014; Kujan et al. 2007).

Obwohl die Biopsie weiterhin den Goldstandard darstellt, zeigen sich bei der inter- und intraindividuellen Reproduzierbarkeit des Biopsie-Ergebnisses deutliche Probleme (Böcking et al. 2011). Beispielsweise finden sich bei Kujan et al. (2007) Kappa-Werte von niedrig bis moderat (0,20-0,53).

1.2.4 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Methoden zur Früherkennung von dysplastischen Mundschleimhauterkrankungen beziehungsweise Karzinomen der Mundhöhle entwickelt. Dazu gehören unter anderem die Detektion mittels Toluidinblau, die Chemilumineszenz und die Tumormarker-Detektion im Gewebe, im Speichel oder im Blut.

1.2.4.1 Vitalhistochemische Verfahren durch Toluidinblau

Toluidinblau gehört zur Thiazingruppe der metachromatischen Farbstoffe und ist fähig sich an DNA zu binden. Weiterhin ist Toluidinblau in Wasser und Alkohol löslich. Dysplastische und maligne Gewebe haben aufgrund der höheren Rate an Zellteilungen einen höheren DNA-Gehalt als gesundes Gewebe und lassen daher die erhöhte Penetration von Farbstoffen wie Toluidinblau in die neoplastischen Zellen zu (Richards 2010; Gupta et al. 2007). Toluidinblau (OraTest®, OraScan®, OraScreen®) zählt zu den absorptiven Farbstoffsubstanzen. Für die vitalhistochemische Detektion wird eine einprozentige Toluidinblau-Lösung auf die Mundschleimhaut aufgetragen und nach einer zweiminütigen Einwirkzeit mit Essigsäure wieder entfernt. Die entscheidenden Nachteile der Methode liegen in der geringen Spezifität, da auch nicht maligne, proliferationsaktive Bezirke (wie z. B. in entzündlichen Veränderungen) ein vergrößertes Kern-Plasma-Verhältnis zeigen können (Onofre et al. 2001). Es finden sich zwar Werte für die Sensitivität der Methode für das orale Plattenepithelkarzinom von durchschnittlich 85 % (38 %-98 %), dafür aber nur Werte von median 67 % (9-93 %) für die Spezifität (Gupta et al. 2007; Güneri et al. 2011; Lingen et al. 2008; Kreppel et al. 2014; Su et al. 2010; Warnakulasuriya und Johnson 1996). Dagegen sind die Werte für die Detektion von dysplastischen Läsionen noch schlechter als für die oben

erwähnte Erkennung vom oralen Plattenepithelkarzinom (Lingen et al. 2008). Der Nutzen von Toluidinblau wird von Chirurgen zur Festlegung der Exzisionsränder beschrieben. In der Mundkrebsvorsorge hat sich die Methode allerdings bisher nicht durchgesetzt.

1.2.4.2 Chemilumineszenz- Vizilite

Bei der Technik mittels Chemilumineszenz handelt es sich um einen Leuchtstab, der das Licht der Wellenlängen 430 nm, 540 nm und 580 nm emittiert. Hierfür ist ViziLite™ das am häufigsten genutzte Gerät. Dabei soll die visuelle Unterscheidung zwischen normaler Mukosa und potentiell malignen Veränderungen unterstützt werden. Normales Epithel absorbiert dabei das Licht und sieht dadurch dunkler aus als hyperkeratinisierte oder dysplastische Veränderungen, die im Gegensatz dazu weiß erscheinen. Dieser Farbunterschied ist dabei auf die unterschiedliche Dicke des Gewebes und auf die höhere Dichte von Zellkernen und mitochondrialer Matrix zurückzuführen, was zu einer Lichtreflexion im pathologisch veränderten Gewebe führt (Kreppel et al. 2014; Awan et al. 2011). Vor der Untersuchung mittels ViziLite muss der Mundraum mit einer 1%-igen Essigsäurelösung gespült werden (Lingen et al. 2008). Vorteil der Methode ist die schnelle, nicht-invasive Durchführbarkeit mit Echtzeit-Ergebnissen. Nachteile liegen in der nicht vorhandenen Objektivität, der erschwerten interindividuellen Reproduktion, der schwierigen Dokumentation (außer der fotografischen Aufnahme) und der niedrigen Spezifität für dysplastische Läsionen (Awan et al. 2011). Letztere liegt im Bereich zwischen 0 % und 75 %. Die Sensitivität für dysplastische Läsionen zeigt in Studien Werte von 0 % bis 100 % (Lingen et al. 2008; Awan et al. 2011).

1.2.4.3 Genetische Veränderungen als Tumormarker

Eine weitere Möglichkeit zur Früherkennung von malignen Tumoren kann in Zukunft die Genetik spielen. Dabei werden veränderte Konzentrationen von Onkogenen und Tumorsuppressorgenen im Gewebe, alternativ auch im Blut oder im Speichel, gemessen und somit kann, bisher unterstützend zur

histologischen Untersuchung, eine sicherere Diagnose gestellt werden (Scully und Bagan 2009).

Erste Studien beschäftigten sich mit der Detektion von Krebsmarkern in Speichel-mRNA. Martin et al. (2015) führten eine Studie mit 170 Teilnehmern durch, wobei Speichelproben genommen und Biopsien der auffälligen Läsionen durchgeführt wurden. Insgesamt wurden sechs vorher spezifizierte, mit Mundkrebs assoziierte mRNAs und fünf ‚housekeeping mRNAs‘ des Speichels mittels Polymerase-Ketten-Reaktion gemessen und mit dem Ergebnis der Biopsien verglichen. Es konnte ein zwei-bis vierfacher Anstieg der individuellen mRNAs im Speichel von Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom festgestellt werden. Diese Methode hat damit das Potenzial, den Entscheidungsprozess für eine frühe Biopsie weiter zu verbessern. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um eine effektive Realisierung dieser Technologie in der klinischen Routine zu ermöglichen (Martin et al. 2015).

1.3 Autofluoreszenz

Ab den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Autofluoreszenz erstmals für diagnostische Zwecke entdeckt. Fluoreszenz bedeutet eine spontane Emission von Licht, wenn Licht einer bestimmten Wellenlänge auf bestimmte Strukturen trifft. Bei der Autofluoreszenz emittieren Fluorophoren von sich aus Licht, ohne vorher präpariert worden zu sein.

Nun wurde die Gewebefluoreszenz zur Erkennung maligner Veränderungen untersucht. Die erste Studie zum Vorkommen von Gewebeautofluoreszenz in der Mundhöhle wurde 1987 von Harris und Werkhaven veröffentlicht. In der Studie wurde Autofluoreszenz in Tumoren und gesunder Mundschleimhaut bei Licht mit einer Wellenlänge von 630 nm nachgewiesen, wobei hier die Fluoreszenz von Porphyrinen verursacht wurde (Onizawa et al. 2003). Yang et al. (1987) untersuchten Autofluoreszenz als ein Mittel zur Detektion von Tumoren der bukkalen Schleimhäute bei Licht mit einer Wellenlänge von 630 nm und 690 nm und erzeugten damit eine Porphyrin-induzierte Autofluoreszenz in den Tumoren. Onizawa et al. (2003) änderten in ihrer ersten Studie die Wellenlänge des Lichts auf 480 nm und konnten so eine orange farbene Fluoreszenz bei 14 von 16 malignen Veränderungen feststellen, wohingegen nur eine von 16 benignen Veränderungen diese Fluoreszenz zeigte. Dieser Studie folgte eine weitere mit einer größeren Probandenzahl von 130 Patienten. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 91,1 % und eine Spezifität von 84,3 % bei der Unterscheidung von malignen zu benignen Veränderungen (Onizawa et al. 1996).

1.3.1 VELscope- Funktionsweise

Im Juli 2006 kam das Gerät ‚VELscope‘ (Visually Enhanced Lesion scope; LED Dental Inc., Burnaby, BC, Canada) der Firma ‚Mectron‘ auf den Markt.

Es ist Ziel des Gerätes, eine adjuvante Funktion bei der Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle einzunehmen.

Einführung



Abbildung 3: VELscope-Handstück

(Bildquelle: <https://mectron.de/produkte/velscope/velscopevxunit/>)

Die Funktionsweise des VELscopes basiert auf der natürlichen Gewebefluoreszenz der Schleimhaut. Das VELscope emittiert blaues Licht mit einer Wellenlänge von 400-460 nm auf die Oberfläche der Mundschleimhaut. Dort regt das Licht natürliche, im Epithel und der Submukosa vorkommende, Fluorophoren, wie Kollagen, Elastin, Keratin, FAD und NADH, an (Rashid und Warnakulasuriya 2014). Diese Moleküle emittieren wiederum die eintreffende Energie in Form von Fluoreszenz, welche über einen dichroitischen Filter im Gerät als grünes und rotes Licht für den Behandler sichtbar und mit dem menschlichen Auge direkt erkennbar gemacht wird.

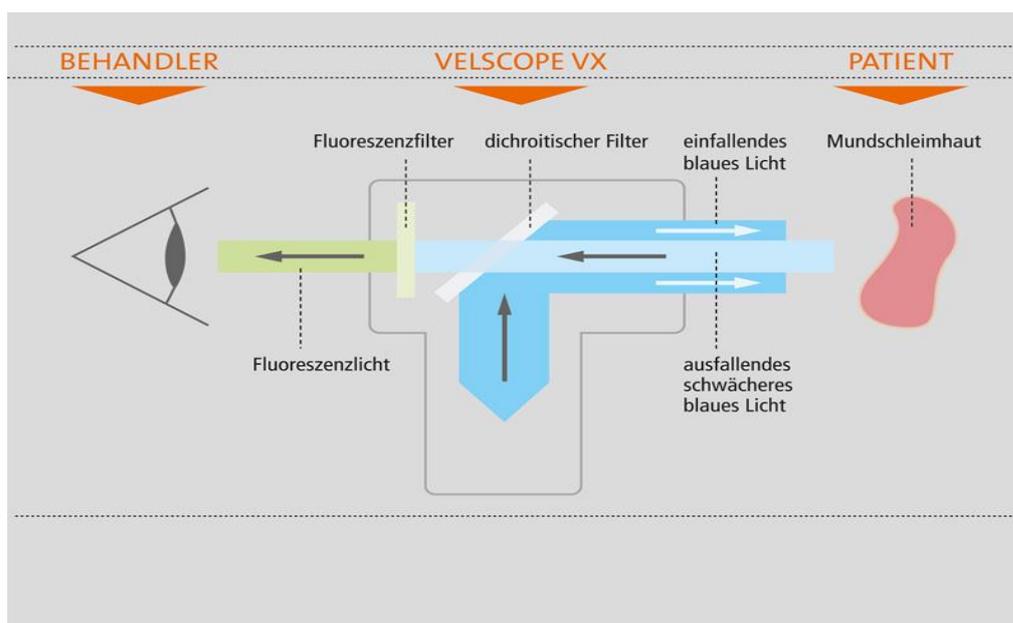


Abbildung 4: schematischer Aufbau der VELscope-Untersuchung (Reinhold 2016)

Einführung

Das Handstück ist 22x 6x 9 cm groß und 410 g schwer. Durch 16 kreisförmig um das Sichtfenster angeordnete 1-Watt-LEDs wird blaues Licht der Wellenlänge 400-460 nm emittiert. Durch einen dichroitischen Filter wird dieses Exzitationslicht zur Mundschleimhaut gespiegelt, ohne den Durchtritt der emittierten Strahlen zu verhindern. Der Fluoreszenzfilter trennt die reflektierten Exzitationsstrahlen von den Emissionsstrahlen, wodurch die Fluoreszenzstrahlung für den Betrachter sichtbar wird.

Die Stärke der Gewebefluoreszenz ist abhängig von der Menge der Absorption im Epithel. Desto stärker die Absorption und/oder die Streuung im Gewebe, umso niedriger die Fluoreszenz. NADH- und FAD-Konzentrationen erniedrigen sich bei einer vorliegenden Dysplasie, wodurch sich die Autofluoreszenz des Gewebes verringert (Pavlova et al. 2008). Die steigende Umsetzung der Fluorophore NADH und FAD führt dazu, dass die Konzentration des nicht fluoreszierenden NAD⁺ ansteigt und die des fluoreszierenden NADH abfällt. Weiterhin führen eine erhöhte Zellkerngröße und eine veränderte Chromatinstruktur zu einer stärkeren Streuung im Epithel. Der Zusammenbruch von Kollagenvernetzungen, zu einem großen Teil verursacht durch Matrix-Metalloproteasen, erhöht ebenfalls die Absorption. Die vermehrte Angiogenese bei der Karzinogenese verstärkt die Lichtabsorption aufgrund erhöhter Konzentrationen von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin. Flavine liegen in Tumoren oft reduziert als FADH₂ vor und sind damit nicht fluoreszierend (Drezek et al. 2001). All dies sind typische Veränderungen, die unter anderem bei einem dysplastischen oder malignen Geschehen vorliegen (Pavlova et al. 2008; Farah et al. 2012; Rashid und Warnakulasuriya 2014). Eine hohe Absorption beziehungsweise starke Streuung bewirkt daher einen sichtbaren Autofluoreszenz-Verlust (VFL) eines Gewebes. Dies ist für den Behandler als dunkle beziehungsweise schwarze Stelle auf der Schleimhaut zu erkennen. Gesundes Gewebe hat eine natürliche Fluoreszenz und erscheint daher dem Behandler grün.

Da auch die Chromophoren im Hämoglobin Licht stark absorbieren, kommt es beispielsweise nach einem Trauma oder im Zuge eines entzündlichen Geschehens ebenfalls zu einer reduzierten Gewebefluoreszenz (Bhatia et al. 2014; Rashid und Warnakulasuriya 2014).

Eine Studie von Veld et al. (2003) ergab, dass die meisten Lokalisationen der Mundhöhle eine ähnlich gleichmäßige Fluoreszenz aufweisen, außer der dorsale Bereich der seitlichen Zunge und die Rot-Weiß-Grenze der Lippe. An diesen Lokalisationen ist die Autofluoreszenz auch in gesundem Gewebe verringert.

Zusätzlich zur Fluoreszenzveränderung kann in einigen Fällen eine orangene Autofluoreszenz festgestellt werden. Dieses Phänomen ist durch Porphyrin-produzierende Mikroorganismen zu erklären, die auf Schleimhautläsionen, in Plaque oder auf dem Zungenrücken zu finden sind. (Onizawa et al. 1996; Poh et al. 2007).

Die große Anzahl an Faktoren, die sich auf Absorption und Streuung auswirken, erhöht damit auch die Anfälligkeit des Systems für falsch positive Ergebnisse, bezogen auf maligne oder dysplastische Gewebe.

1.3.2 Diaskopie

Eine der Möglichkeiten, die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse des VELscopes zu verringern, ist die Diaskopie. Dabei wird mit Hilfe eines Glasspatels Druck auf die Stelle mit Fluoreszenzverlust ausgeübt. Wird dadurch wieder eine normale Fluoreszenz erreicht (Grünfärbung), kann die Stelle als benigne angesehen werden. Eine Rückkehr der Gewebefluoreszenz bei direktem Druck bedeutet angeblich eine vaskuläre Komponente und entspricht daher am besten einem gutartigen Entzündungsprozess (McNamara et al. 2012).

Doch genau das wird in Studien angezweifelt. Farah et al. (2012) stellten beispielsweise fest, dass durch Diaskopie zehn Dysplasien und ein Plattenepithelkarzinom in deren Studie als falsch negativ eingestuft wurden. McNamara et al. (2012) stellten die schwierige Anwendung und Interpretation in den Vordergrund, da häufig ein teilweises Abblassen der Läsion unter Diaskopie vorkommt.

Es wird daher vorgeschlagen, dass auch Läsionen, die unter Diaskopie normale Fluoreszenz zeigen, als auffällig einzustufen und weiterer Untersuchung zu unterziehen sind.

2 Ziele der Studie

Studienergebnisse zur Evaluation von Sensitivität und Spezifität der Autofluoreszenz-Diagnostik von Tumoren mittels VELscope variieren sehr stark. Awan et al. (2011) ermittelten Werte für die Sensitivität von 87,1 % und für die Spezifität von 21,4 %, wogegen (Scheer et al. 2011) Werte von 100 % und 80,8 % erzielten.

Ziel dieser Studie ist es, mittels klinischer Untersuchung an Risikopatienten der Mundschleimhautsprechstunde des Universitätsklinikums Leipzig, die diagnostische Treffsicherheit des VELscopes zu ermitteln. Damit soll der potentielle Nutzen der Autofluoreszenz für Kliniken oder Praxen mit erfahrenen Ärzten im Bereich Mundschleimhautveränderungen evaluiert werden. Die Ergebnisse werden anschließend kritisch diskutiert und mit aktuellen Studien verglichen.

Dabei wird die Indikation für den Einsatz des VELscopes hinterfragt und versucht herauszufinden, für welche Gruppe von Verdachtsdiagnosen sich das Gerät am besten eignet. Dafür werden die Leukoplakie, die potentiell malignen Veränderungen (Leukoplakie und oraler Lichen ruber), die Dysplasie und das Plattenepithelkarzinom für die Untersuchung einbezogen. Aktuell wird davon ausgegangen, dass das VELscope dysplastische und maligne Läsionen, auch im Frühstadium, zu erkennen in der Lage ist.

Weiterhin soll überprüft werden, ob eine Graduierung der Intensität des VFL in milde, moderate und schwere Fluoreszenzauslöschung einen Vorteil für die Präzisierung der Methode bringen kann. Ebenfalls wird der Einfluss der Lokalisation auf das Ergebnis des VELscope-Befundes untersucht.

3 Materialien und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 145 Patienten der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Leipzig untersucht, welche sich im Rahmen der ‚Mundschleimhautsprechstunde‘ selbstständig oder aufgrund einer Überweisung ihres Haus- (Zahn-) Arztes zwischen dem 18.02.2014 und dem 07.07.2015 vorstellten. 133 Patienten davon wurden in die Studie einbezogen, die übrigen 12 Probanden wurden wegen fehlender Nachkontrollen im Verlauf der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 39 Männer und 94 Frauen in die Untersuchung einbezogen.

Vorraussetzung für die Teilnahme an der Studie war ein Mindestalter von 18 Jahren und die schriftliche Einwilligung des Patienten in die Studie. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Schwangerschaft oder eine akute Tumorerkrankung.

Die Studie wurde der zuständigen Ethikkommission der Universität Leipzig vorgelegt. Diese erteilte die uneingeschränkte Zustimmung zur Durchführung der Studie (Aktenzeichen 340-13-18112013). Die Patienten stimmten der Teilnahme gemäß des *informed consent* der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) zu.

3.2 Durchführung der Studie

Nach einer ausführlichen Aufklärung der Patienten über die Studie und deren Ablauf, wurde diesen der Aufklärungsbogen (siehe Anhang 8.2.) zur Einsicht und Unterschrift vorgelegt. Mögliche Fragen wurden vor Beginn der Untersuchung eingehend geklärt. Den Patienten wurde noch einmal mitgeteilt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist.

Vorerst wurden das Alkohol- und Nikotinabususverhalten und die Vorgeschichte des Patienten hinsichtlich eines oralen Plattenepithelkarzinoms notiert. Außerdem wurden Alter und Geschlecht des Patienten festgehalten, ebenso das Vorhandensein eines herausnehmbaren Zahnersatzes.

Alle Untersuchungen wurden durch ein Team von zwei mit dem VELscope-Gerät erfahrenen Zahnärztinnen durchgeführt.

Jeder Patient wurde anfangs eingehend klinisch im Mund-, Rachen- und Gesichtsbereich untersucht. Dazu wurde unter weißem Licht der ‚LEDview‘ der Firma ‚Sirona‘ mit Hilfe zweier Spiegel die Regionen Planum buccale beidseits, Gaumen, Gingiva, Ober- und Unterkiefer- Vestibulum, Zunge, Mundboden und Lippen inspiziert. Jede auffällige Veränderung wurde unter Berücksichtigung ihrer Lokalisation, Größe, Farbe, Morphologie, Begrenzung und Oberflächenbeschaffenheit auf dem Dokumentationsblatt (siehe Anhang 8.3.) notiert.

Das Handstück des VELscope-Gerätes kann über ein Ladegerät aufgeladen und dann kabellos genutzt werden. Bei niedrigem Akkuladestand kann auch das Ladekabel direkt an das Gerät angeschlossen und somit weitergearbeitet werden. Vor der Anwendung des VELscopes am Patienten wurde aus Hygienegründen eine Kunststoff-Schutzhülle (‚VELsheath‘) über das Handstück gezogen und eine Schutzkappe (‚VELcap‘) vor die Linse des Gerätes geklemmt. Nach jedem Einsatz des Gerätes wurde beides entsorgt und das Gerät sachgerecht desinfiziert.

Zum Schutz der Augen vor direktem Licht aus der Lampe wurde jeder Person im Raum, außer dem Behandler, eine Schutzbrille aufgesetzt. Der Raum wurde abgedunkelt und der Mund-/Rachenraum des Patienten mit dem VELscope-Gerät untersucht. Dafür sah der Behandelnde durch das VELscope, welches mit circa 10 cm Abstand von der Schleimhaut des Patienten entfernt mit einer Hand gehalten wurde. Der Assistent ermöglichte dem Behandler mit zwei Spiegeln die Einsicht auf alle Bereiche der Mundschleimhaut des Patienten. Ein Areal von circa 4 cm Durchmesser wurde durch das Licht des VELscopes ausgeleuchtet. Die Ergebnisse der VELscope-Untersuchung wurden ortsspezifisch nach dem sechsteiligen System (weißlich, rötlich, kein VFL, milder VFL, moderater VFL, schwerer VFL) auf dem Dokumentationsblatt notiert. Bei klinisch auffälligen Läsionen oder VELscope-Befunden wurden zwei Fotoaufnahmen, eine mit weißem Licht und eine weitere unter dem blauen Licht des VELscopes, angefertigt. Mittels

Adapter wurde dafür die ‚Canon Power Shot A2200‘-Kamera vor die Linse des Handgerätes aufgeschraubt und somit befestigt.

Bei einem auffälligen VELscope-Befund wurde nach Absprache des behandelnden Arztes eine Bürstenbiopsie durchgeführt. Dabei ist anzumerken, dass eine Biopsie immer zeitlich nach der Untersuchung mittels VELscope durchgeführt wurde, um einerseits keine Verfälschung des Ergebnisses durch das Porphyrin des Hämoglobins in der verursachten Blutung zu erreichen und andererseits die möglichst sinnvollste Stelle für die Biopsie über das VELscope zu finden (Scheer et al. 2011). Falls das Ergebnis der Bürstenbiopsie ‚Malignität nicht sicher auszuschließen‘, ‚maligne Zellen wahrscheinlich‘ oder ‚maligne Zellen nachweisbar‘ lautete, wurde eine chirurgische Biopsie angeschlossen. Aus ethischen Gründen wurden klinisch unauffällige Läsionen, bei denen sicher keine Dysplasie/Karzinom vorlag, nicht chirurgisch biopsiert.

Für die Durchführung der Bürstenbiopsie wurde der Kopf der Kunststoffbürste auf der zu untersuchenden Stelle der Mundschleimhaut positioniert. Die Bürste wurde unter Druck mindestens 10 Mal auf der Stelle rotiert. Der weiße Kopf der Bürste wurde vom blauen Stil entfernt und in das Gefäß mit der Fixationslösung gelegt, dieses fest verschlossen und daraufhin geschüttelt, um die Zellen vom Bürstenkopf zu lösen.

Weiterhin wurden alle Patienten mindestens 24 Monate nach der VELscope-Studie im Zuge der Mundschleimhautsprechstunde nachuntersucht. Alle Patienten, bei denen keine Nachkontrolle durchgeführt werden konnte, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.3 Beurteilungsverfahren

Nachdem bei der Beurteilung des VELscope-Ergebnisses kein objektives Messergebnis in Zahlen möglich ist, muss für den Untersucher eine Einteilung erstellt werden, die ihn sein Ergebnis sinnvoll dokumentieren lässt.

Da bei der Untersuchung mittels VELscope immer ein Farbeindruck beim Untersucher entsteht, sollte die Einteilung nach einer Farbintensitätsskala vorgenommen werden. Dabei gehen die verschiedenen Studien bisher unterschiedlich vor, besonders hinsichtlich der Anzahl an

Entscheidungsmöglichkeiten. In den Studien finden sich am häufigsten die Einteilung in folgende Farbspektren:

Farbspektrum	Fluoreszenzverhalten
grün	Fluoreszenz ohne Veränderung
weiß	Fluoreszenzzunahme
grau	Teilweiser Fluoreszenzverlust
schwarz	Vollständiger Fluoreszenzverlust

Tabelle 3: häufigste Einteilung der Farbspektren in Studien (Goodson et al. 2013; Koch et al. 2011; McNamara et al. 2012; Scheer et al. 2011)

Teilweise werden die beiden Kategorien ‚Grau‘ und ‚Schwarz‘ auch als eine Kategorie bezeichnet und als ‚Dunkel‘ (Fluoreszenzverlust) zusammengefasst (Paderni et al. 2011). Weiterhin wird in einigen Studien die Kategorie ‚rötlich‘ ergänzt, welche die stark erhöhte Anwesenheit von Bakterien anzeigt, ausgelöst durch die Porphyrine der Bakterien (Betz et al. 1999).

Die inter- und intraindividuellen Ergebnisunterschiede sind wesentlich kleiner zu halten, je weniger Einteilungsmöglichkeiten vorhanden sind. Beispielsweise liegt der Kappa-Wert der Studie Goodson et al. bei 0,862, welcher nach Landis und Koch als fast vollkommene Übereinstimmung gewertet werden kann. Bei dieser Studie wurde die interindividuelle Übereinstimmung bei der oben erklärten vierteiligen Abstufung untersucht (Goodson et al. 2013; Landis und Koch 1977).

Es war Ziel der vorliegenden Studie, herauszufinden, ob bei der Entscheidung über die Malignität beziehungsweise Dignität einer Läsion eine feinere Einteilungsskala sinnvoll ist und ob diese am Ende wegweisend sein könnte.

Folgende Einteilung mit Foto-Vergleichen liegt dieser Studie zu Grunde:

- Rötlich
- Weißlich
- Grün – kein Fluoreszenzverlust
- Grünlich-Grau – Milder Fluoreszenzverlust
- Grünlich-Schwarz – Moderater Fluoreszenzverlust
- Schwarz – Schwerer Fluoreszenzverlust

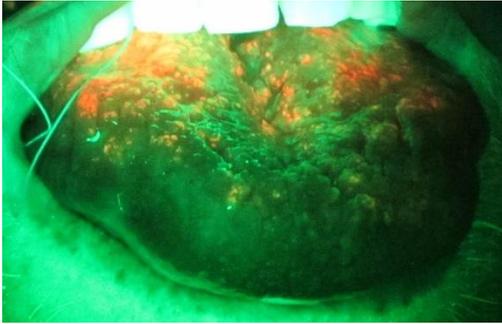


Abbildung 5: rötlicher Fluoreszenzbefund

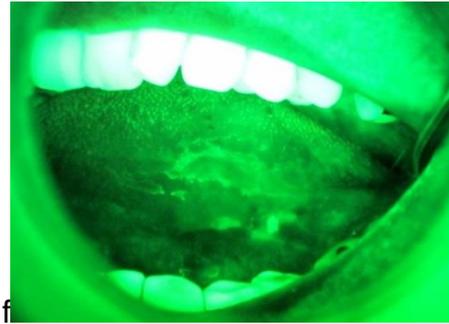


Abbildung 6: zentral weißlich



Abbildung 7: kein VFL

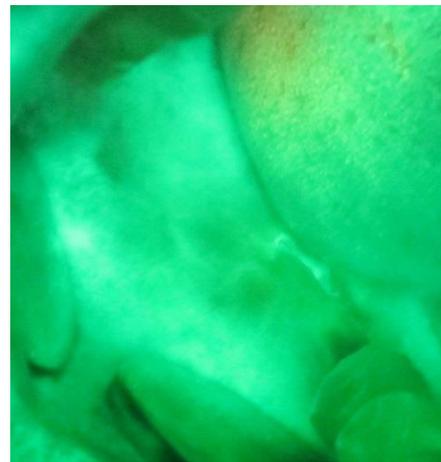


Abbildung 8: milder VFL



Abbildung 9: moderater VFL

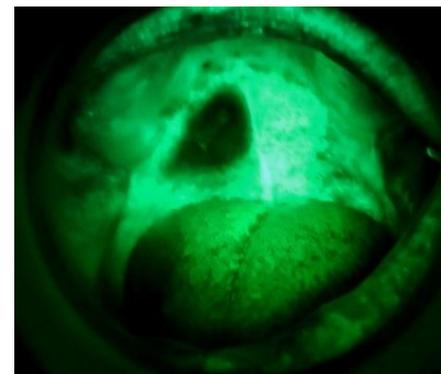


Abbildung 10: schwerer VFL

Quelle: Eigene Aufnahmen

Wie diese Einteilung des Fluoreszenzverlustes das Ergebnis beeinflusst, soll mit der Einführung folgender drei Neueinteilungen untersucht werden:

- a) milder, moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL
- b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird als ‚kein VFL‘ gewertet
- c) nur schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird als ‚kein VFL‘ gewertet

Weiterhin soll nicht nur die Eignung des VELscopes in Hinsicht auf das Erkennen eines Plattenepithelkarzinoms, sondern auch seiner Vorläuferläsionen, untersucht werden. Daher werden bei der Auswertung folgende vier Diagnose-Klassen ins Auge gefasst:

1. Plattenepithelkarzinom
2. Leukoplakie
3. Potentiell maligne Veränderungen (Lichen und Leukoplakie in vorliegender Studie)
4. Dysplasie

Der Dysplasiebegriff wird auf Grund der in dieser Studie größtenteils vorliegenden Bürstenbiopsien auf Basis der zytologischen Untersuchung festgelegt, siehe auch Kapitel 2.1.2. Daher kann keine Einteilung des Dysplasiegrades vorgenommen werden.

3.4 Auswertung

Die Ergebnisse der VELscope-Untersuchung wurden mit aktuellen Befunden aus der Untersuchung mittels weißen Lichts im Zuge der Mundschleimhautsprechstunde und mit Biopsien, Exzisions- und/oder Bürstenbiopsien, verglichen und ausgewertet. Alle gewerteten Biopsien liegen maximal sechs Monate vor und 24 Monate nach dem VELscope-Untersuchungsdatum. Alle Patientenwerte wurden mit Hilfe von „SPSS“ (IBM® SPSS® Statistics Version 2) berechnet und ausgewertet. Über ein schrittweises Einteilen von VELscope-Ergebnissen in die unter 3.3 erklärten

Kategorien und dem Erstellen von Variablen für die zu untersuchenden Befunde (Plattenepithelkarzinom, Leukoplakie, potentiell maligne Veränderung und Dysplasie) wurden dazu passend Kreuztabellen mittels SPSS® statistisch ausgewertet. Der Anzahl der Befunde in den Kategorien Leukoplakie, potentiell maligne Veränderungen und Dysplasie wurde zur korrekten Berechnung jeweils auch die Anzahl der malignen Befunde an der passenden Lokalisation hinzugezählt. Jeweils auf die Befunde bezogen konnte Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert berechnet werden. Als Gesamtprobandengruppe gelten für die Befunde Plattenepithelkarzinom, Leukoplakie (inklusive Plattenepithelkarzinom) und potentiell maligne Veränderung (inklusive Plattenepithelkarzinom) alle 133 Patienten mit jeweils 6 Lokalisationen, das bedeutet insgesamt 798 Screening-Stellen. Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität des VELscope-Gerätes in Hinsicht auf die Erkennung einer Dysplasie (inklusive Plattenepithelkarzinom) wurden nur die Lokalisationen korreliert, die einer Biopsie unterzogen wurden. Insgesamt ergab dies 68 Screening-Stellen. An diesen Stellen lag ein zytologisch/histologisch gesicherter Befund vor.

Berechnet wurden also die Sensitivität und Spezifität des Gerätes, welche sich wie folgt definieren:

Die **Sensitivität** gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die Krankheit durch den Test tatsächlich erkannt wird. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig positiven (RP) Testergebnissen und der Summe aus richtig positiven und falsch negativen (FN) Testergebnissen.

$$\text{Sensitivität} = \text{RP}/(\text{RP}+\text{FN})$$

Die **Spezifität** gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass tatsächlich Gesunde im Test auch als gesund erkannt werden. Sie wird definiert als der Quotient aus richtig negativen Testergebnissen und der Summe aus falsch positiven und richtig negativen Testergebnissen.

$$\text{Spezifität} = \text{RN}/(\text{RN}+\text{FP})$$

Weiterhin werden der positive und negative prädiktive Wert berechnet, der besonders für den Behandler beziehungsweise den Patienten eine wichtige

Aussage über die Wertigkeit der Untersuchung macht. Er zeigt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Patient nun wirklich krank beziehungsweise gesund ist.

Der **positive prädiktive Wert** gibt den Anteil der korrekt als positiv/krank klassifizierten Ergebnisse an der Gesamtheit aller als positiv klassifizierten Ergebnisse an.

$$\mathbf{PPW} = \text{RP}/(\text{RP}+\text{FP})$$

Der **negative prädiktive Wert** gibt dagegen den Anteil der korrekt als negativ/gesund klassifizierten Ergebnisse an der Gesamtheit aller als negativ klassifizierten Ergebnisse an.

$$\mathbf{NPW} = \text{RN}/(\text{RN}+\text{FN})$$

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

In die Studie wurden 133 Probanden einbezogen. Alle Lokalisationen der Mundhöhle wurden mittels VELscope untersucht. Es wurden die sechs Lokalisationen Gaumen, Planum Buccale rechts und links, Alveolarfortsatz/Gingiva, Vestibulum, Mundboden und Zunge zur Auswertung festgelegt.

Es nahmen 39 Männer und 94 Frauen zwischen 27 und 86 Jahren an der Studie teil. Das Durchschnittsalter lag bei 64,8 Jahren. Am stärksten war die Gruppe der 50-80-Jährigen vertreten (85,7 %), wobei die 70-79 Jahre alten Patienten mit 35,3 % den größten Anteil einnahmen. Die Männer wiesen ein Durchschnittsalter von 61,51 Jahren und die Frauen von 66,11 Jahren auf, womit die Frauen durchschnittlich 4,6 Jahre älter als die Männer waren.

Insgesamt gaben 10,5 % der Probanden an Raucher zu sein, dabei lag der Prozentsatz bei den Frauen mit 6,9 % wesentlich niedriger als bei den Männern mit 25,81 %. Alle fünf Probanden, die einen Nikotin-Abusus von mehr als zehn Zigaretten angaben, waren männlich. Eine Patientin gab an ehemalige Raucherin zu sein. Damit lag der Anteil an Nichtrauchern (mindestens zehn Jahre Nichtraucher) bei 88,72 %. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einem auffälligen VELscope-Befund festgestellt werden, da 11 Patienten mit Nikotinabusus einen Fluoreszenzverlust aufwiesen und 11,8 Personen statistisch zu erwarten waren.

Alkoholabusus wurde von nur einem Patienten angegeben.

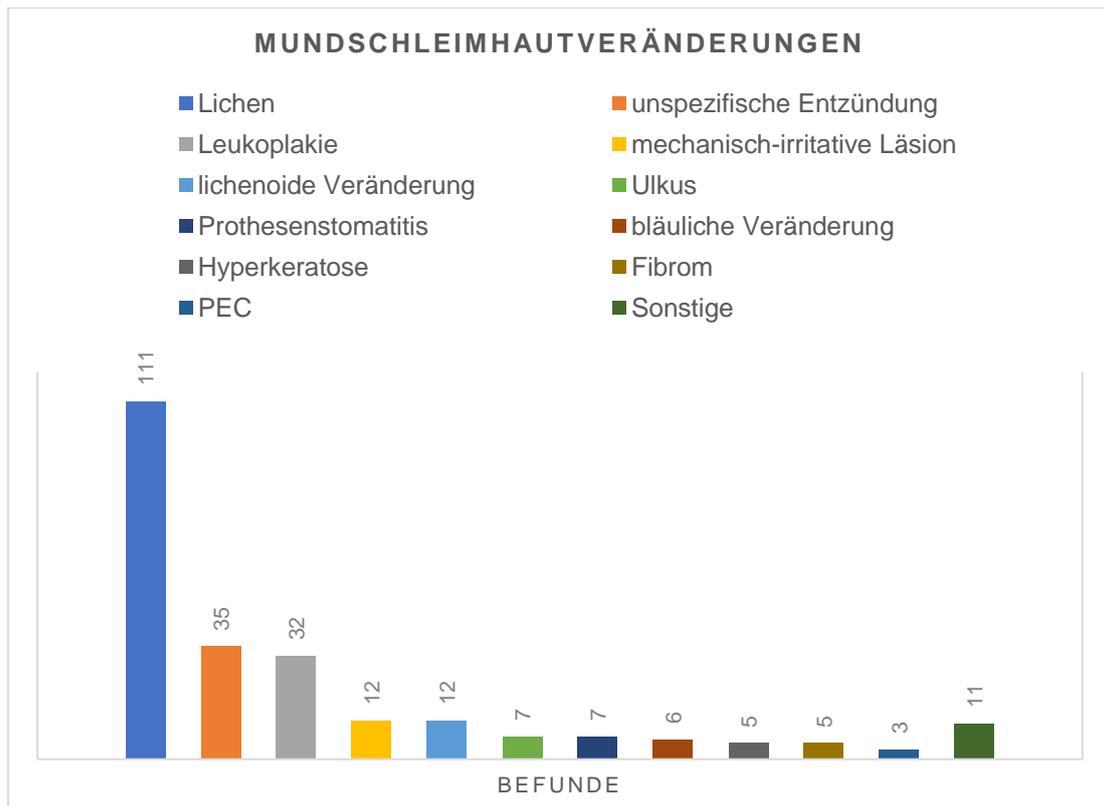
Bei sieben Patienten war bereits ein Plattenepithelkarzinom vorbekannt, wovon alle bereits exzidiert wurden und sich alle Patienten in der regelmäßigen Nachsorge befanden.

Bei 25 Probanden (18,8 %) war ein herausnehmbarer Zahnersatz in mindestens einer Kieferhälfte vorhanden. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tragen eines herausnehmbaren Zahnersatzes und einem auffälligen VELscope-Befund konnte nicht festgestellt werden (s. Anlage 8.2),

23 Prothesenträger/innen hatten einen VLF, wobei 21,1 Personen statistisch zu erwarten gewesen wären.

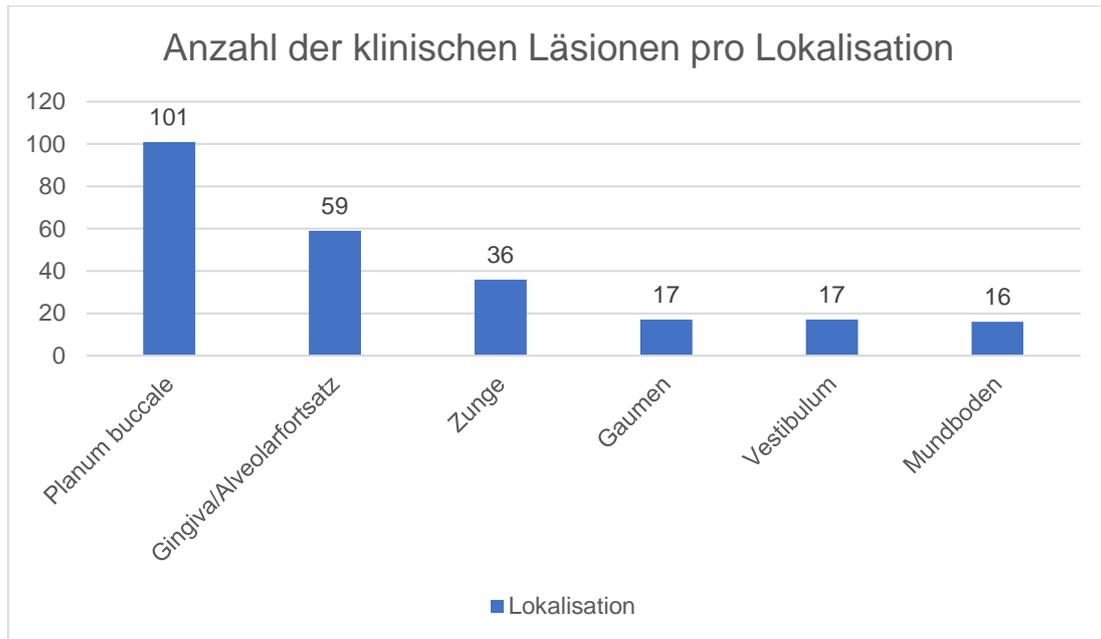
4.2 Klinische Befunde und Diagnosen

Bei 129 (97 %) Patienten wurden insgesamt 246 Veränderungen an der Mundschleimhaut unter weißem Licht festgestellt. Das bedeutet, dass nur vier Patienten mit einem klinisch unauffälligen Schleimhautbefund an der Studie teilnahmen. Am häufigsten wurde klinisch mit 111 Arealen (45,1 %) ein oraler Lichen, mit 35 Arealen (14,2 %) eine chronische Entzündung und mit 32 Arealen (13,0 %) eine Leukoplakie festgestellt. Außerdem konnte zwölf Mal (4,9 %) eine mechanisch-irritative Läsion, sieben Läsionen (2,9 %) als ein Ulkus und zwölf Läsionen (4,9 %) als eine lichenoidale Veränderung erkannt werden. Sieben (2,9 %) Prothesenstomatitiden, sechs (2,4 %) bläuliche Mundschleimhautveränderungen und fünf (2,0 %) Hyperkeratosen wurden klinisch erkannt. Außerdem fanden sich fünf (2,0 %) Fibrome, an drei Arealen (1,2 %) klinisch ein Plattenepithelkarzinom, an drei Arealen (1,2 %) Petechien, drei (1,2 %) bräunliche Veränderungen, an zwei Arealen (0,8 %) blasenbildende Erkrankungen, ein (0,4 %) Hämatom, eine Lingua plicata (0,4%) und eine Lingua geographica (0,4 %).



Grafik 1: Zusammenstellung klinischer Diagnosen und Befunde, Sonstige: Petechien (n=3), Hämatom (n=1), Bräunliche Veränderung (n=3), Lingua plicata (n=1), Lingua geographica (n=1), Blasenbildende Erkrankung (n=2)

Die Läsionen verteilen sich mit unterschiedlicher Häufigkeit auf die verschiedenen Lokalisationen, dabei kommen mit 41,1 % (101) die meisten Läsionen am Planum buccale vor, gefolgt von der Gingiva/dem Alveolarfortsatz mit 24,0 % (59) der Veränderungen. An der Zunge finden sich 14,6 % (36) der auffälligen Läsionen, am Gaumen 6,9 % (17), ebenso 6,9 % im Vestibulum und 6,5 % (16) im Mundboden.



Grafik 2: Anzahl [n] der klinischen Läsionen pro Lokalisation unter weißem Licht

4.3 VELscope-Befunde

Insgesamt konnte während der Untersuchung bei 112 Probanden (84,21 %) mindestens ein Areal mit Fluoreszenz-Verlust im VELscope festgestellt werden. 194 Läsionen mit VFL wurden unter den 112 auffälligen Patienten während der Untersuchung detektiert.

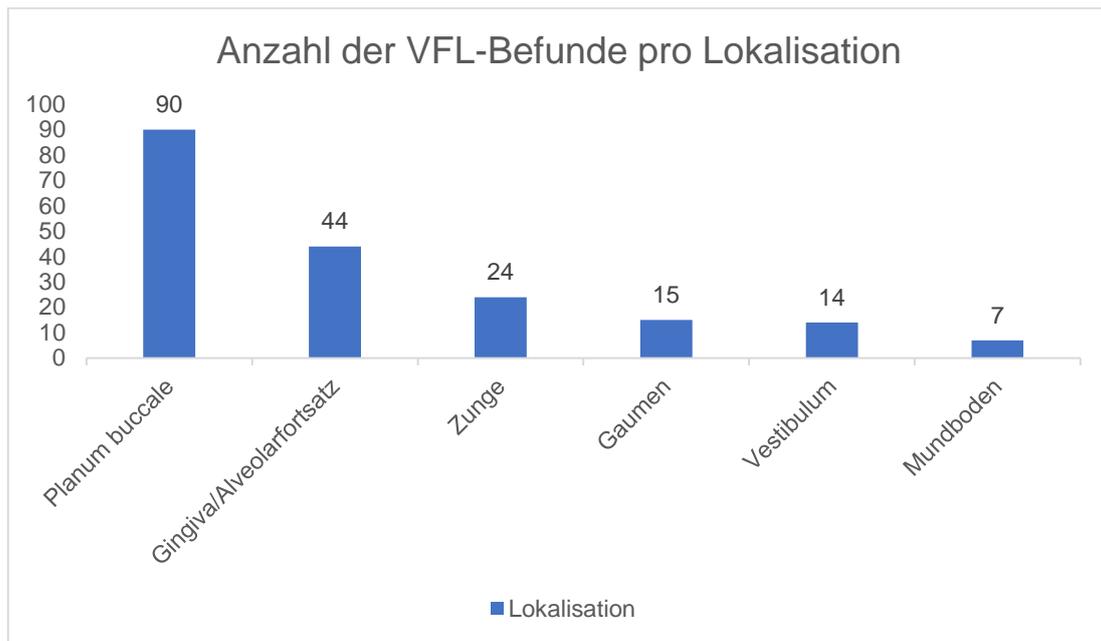
Dabei gestaltete sich die Verteilung der VELscope-Befunde und deren Fluoreszenz-Abstufungen wie folgt: 78 Läsionen (40,2 %) wurden insgesamt als ein milder Fluoreszenzverlust gewertet, 88 Läsionen (45,4 %) als ein moderater Fluoreszenzverlust (VFL) und 28 Läsionen (14,4 %) als ein schwerer VFL.

VFL im VELscope	Anzahl [n]	%
Mild	78	40,2
Moderat	88	45,4
Schwer	28	14,4
Gesamt	194	100

Tabelle 4: Einteilung des Fluoreszenzverlustes in Anzahl [n] und Anteil in Prozent

Ergebnisse

Die 194 auffälligen VELscope-Befunde verteilen sich unterschiedlich auf die Lokalisationen der Mundhöhle, dabei fallen die häufigsten Befunde am Planum buccale mit 46,4 % (90) aller Auffälligkeiten auf, gefolgt von der Gingiva mit 22,7 % (44) und der Zunge mit 12,4 % (24). Eine geringere Anzahl an auffälligen Fluoreszenz-Befunden finden sich am Gaumen und im Vestibulum mit 7,7 % (15) und 7,2 % (14). Im Mundboden wurden 3,6 % (7) VFL-Befunde detektiert.



Grafik 3: Anzahl [n] der VFL-Befunde des VELscopes pro Lokalisation

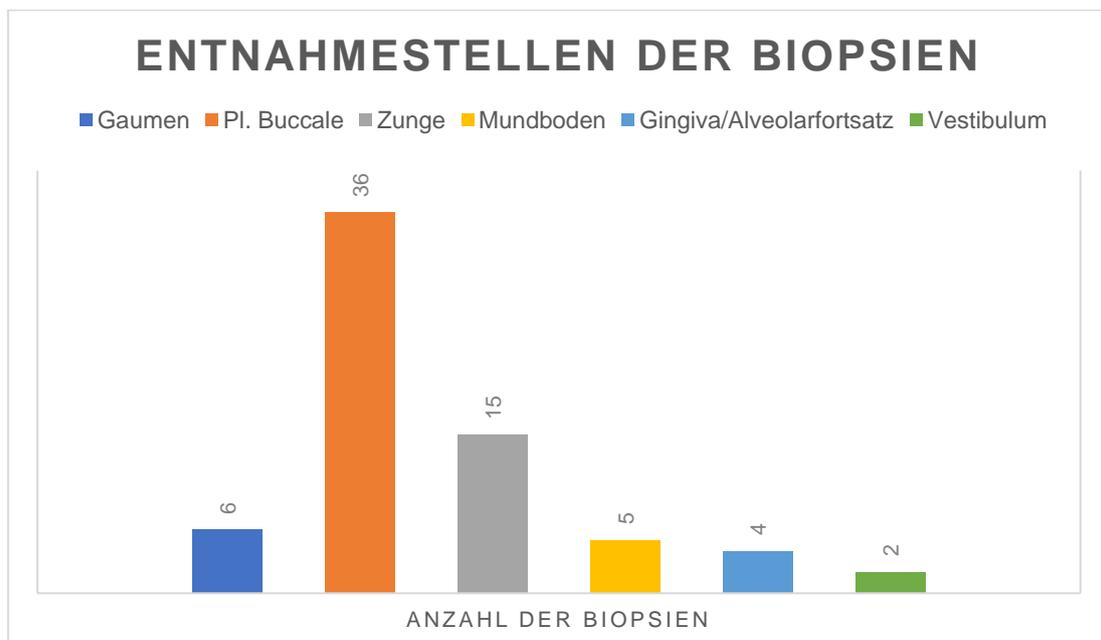
Alle sieben Prothesenstomatitiden zeigten einen positiven VFL-Befund (100 %), dagegen zeigte keines der sechs Fibrome bei der VELscope Untersuchung Auffälligkeiten (0 %). 91,45 % aller chronischen Entzündungen und 63,6 % der mechanisch-irritativen Läsionen hatten einen Fluoreszenzverlust. Das VELscope zeigte bei 84,7 % der als Lichen diagnostizierten Läsionen und bei 48,4 % der als Leukoplakie diagnostizierten Veränderungen einen VFL-Befund. 80 % der Hyperkeratosen zeigten einen Fluoreszenzverlust und 58,3 % der lichenoiden Veränderungen.

Bei vier Probanden (3,0 %) wurde ein rötlicher Fluoreszenzbefund festgestellt. Davon waren zwei Befunde auf der gesunden Schleimhaut des Zungenrückens zu finden. Eine auffällige Stelle befand sich im dorsalen

Bereich des Mundbodens und konnte anamnestisch auf die nächtliche Einlage eines zuckerhaltigen Bonbons zurückgeführt werden. Der vierte Befund wurde an der Gingiva des Oberkiefers festgestellt, diagnostisch konnte eine Belastungshyperkeratose diagnostiziert werden.

4.4 Biopsie-Entnahmestellen

Insgesamt wurden 61 Bürstenbiopsien und 14 Inzisions- oder Exzisionsbiopsien entnommen. Da an sieben Stellen, an denen eine Bürstenbiopsie entnommen wurde, ebenfalls eine chirurgische Biopsie erfolgt ist, wurde nur der Befund der Skalpell-Biopsie in die Studie einbezogen. Daher wurden letztendlich 68 Biopsien gewertet, welche sich folgendermaßen auf die sechs Lokalisationen verteilen:



Grafik 4: Häufigkeiten der Skalpell- und Bürstenbiopsien nach Lokalisation

Dabei nimmt die Lokalisation Planum buccale mit 36 Biopsien den größten Anteil ein, was sowohl mit der Anzahl der klinischen, als auch der VELscope-Befunde korreliert. 15 Biopsien wurden an der Zunge, sechs am Gaumen, fünf im Mundboden, vier an der Gingiva beziehungsweise am Alveolarfortsatz und zwei im Vestibulum entnommen.

4.5 Diagnostische Treffsicherheit

Da in vorliegender Studie die Ergebnisse des VFL in drei unterschiedliche Stufen (mild, moderat und schwer) eingeteilt wurden, soll auch untersucht werden, ob und wie diese Einteilung Sensitivität und Spezifität beeinflusst. Hierzu wurden folgende Neueinteilungen getroffen:

- a) Milder, moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL
- b) Moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt
- c) Nur schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt

Damit nimmt Variante a) die Form ein, die bei den meisten Studien durchgeführt und vom Hersteller des VELscopes geraten wird. Variante b) und c) sind Überlegungen in vorliegender Studie, um herauszufinden, ob dadurch eine Verbesserung der Ergebnisse des VELscopes möglich ist.

Weiterhin werden die Ergebnisse nicht nur in Hinsicht auf die Verwendung des VELscopes beim Detektieren von malignen Veränderungen untersucht, sondern auch auf andere Krankheitsbilder erweitert.

Es wurde die Sensitivität und Spezifität des VELscopes in Bezug auf folgende Befundgruppen errechnet:

1. Plattenepithelkarzinom
2. Leukoplakie (inkl. Plattenepithelkarzinom)
3. Potentiell maligne Veränderung (inkl. Plattenepithelkarzinom)
4. Dysplasie (inkl. Plattenepithelkarzinom)

1. Plattenepithelkarzinom

	Sensitivität	Spezifität
a) milder, moderater, schwerer VFL gelten als positiver VFL	100 %	76,0 %
b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	66,7 %	85,7 %
c) schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	33,3 %	96,6 %

Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung des Plattenepithelkarzinoms

2. Leukoplakie

	Sensitivität	Spezifität
a) milder, moderater, schwerer VFL gelten als positiver VFL	54,1 %	77,1 %
b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	21,6 %	85,8 %
c) schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	2,7 %	96,5 %

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung von Leukoplakie bzw. des Plattenepithelkarzinoms

3. Potentiell maligne Veränderung

	Sensitivität	Spezifität
a) milder, moderater, schwerer VFL gelten als positiver VFL	77,4 %	87,6 %
b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	47,9 %	92,9 %
c) schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	10,3 %	98,0 %

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung von potentiell malignen Veränderungen bzw. des Plattenepithelkarzinoms

4. Dysplasie

	Sensitivität	Spezifität
a) milder, moderater, schwerer VFL gelten als positiver VFL	82,9 %	33,3 %
b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	51,4 %	63,6 %
c) schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL wird zu ‚kein VFL‘ gezählt	20,0 %	81,8 %

Tabelle 8: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung von dysplastischen bzw. malignen Veränderungen

Die Berechnungen beziehen sich auf verschiedene Patientenkollektive und müssen somit auch unabhängig voneinander betrachtet werden. Dabei beziehen sich 1.-3. auf das gesamte Kollektiv von 133 Patienten á sechs Lokalisationen. Dagegen bezieht sich 4. Dysplasie nur auf die biopsierten Lokalisationen und damit auf nur 68 Stellen.

Ergebnisse

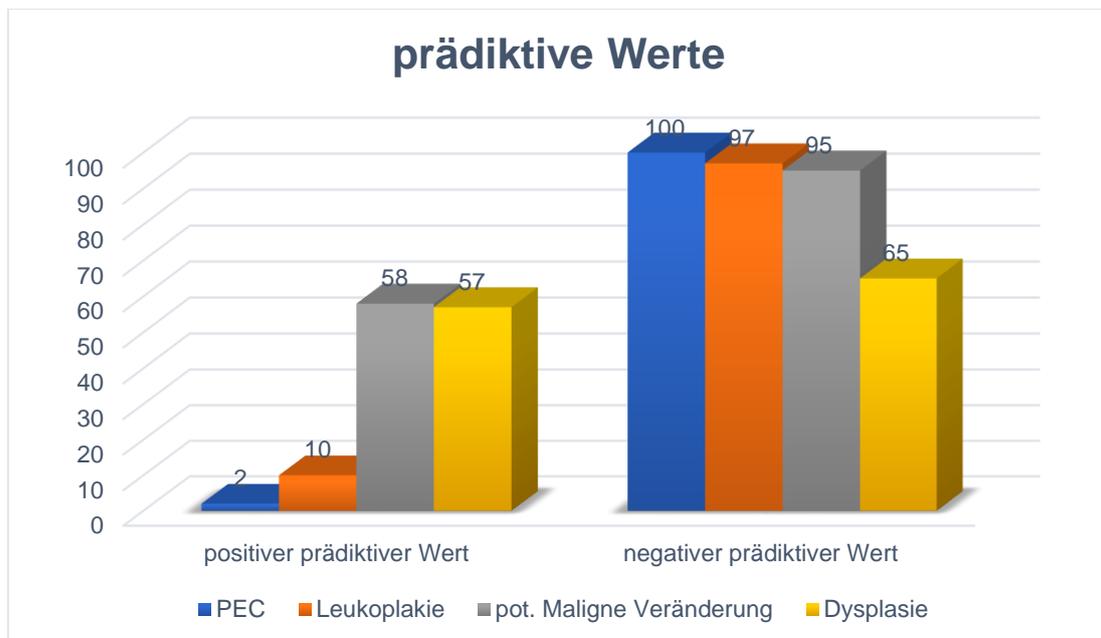
Das VELscope zeigt eine Sensitivität von 100 % bei der Erkennung eines Plattenepithelkarzinoms und eine Spezifität von 76 % bei n (Areale mit einem positiven Plattenepithelkarzinom-Befund) = 3. Für die Erkennung einer Leukoplakie beziehungsweise eines Plattenepithelkarzinoms liegen Werte von 54 % für die Sensitivität und 77 % für die Spezifität bei n= 37 vor. Die Sensitivität für potentiell maligne Veränderungen und Plattenepithelkarzinome liegt bei 77 % und die Spezifität bei 87 % bei n= 146.

Die Ergebnisse für die Erkennung einer Dysplasie sind 79 % für die Sensitivität und 33 % für die Spezifität bei einer Gesamtzahl von 35 festgestellten Dysplasien der histopathologischen und zytologischen Ergebnisse.

Für alle Ergebnisse gilt, dass die Werte für die Sensitivität deutlich sinken und für die Spezifität ansteigen, wenn milde beziehungsweise moderate VFL-Ergebnisse als unauffällig und damit als kein VFL gezählt werden, siehe b) und c) in obenstehender Tabelle.

4.5.1 Positiver und negativer prädiktiver Wert

Ein wichtiger Parameter für die Aussagekraft der Untersuchung mittels VELscopes ist, besonders für Patient und Behandler, der positive und negative prädiktive Wert.



Grafik 5: Prädiktive Werte in % für die vier Befundgruppen

Ergebnisse

Der positive prädiktive Wert fällt für das Plattenepithelkarzinom mit 1,5 % und für die Leukoplakie mit 10,3 % besonders niedrig aus. Im mittleren Bereich finden sich die Werte für die potentiell malignen Veränderungen mit 58,2 % und für die Dysplasie mit 56,9 %.

Dagegen finden sich sehr hohe Werte für den negativen prädiktiven Wert beim Plattenepithelkarzinom mit 100 %, der Leukoplakie mit 97,2 % und den potentiell malignen Veränderungen mit 94,5 %. Für das Verständnis des niedrigeren Wertes für die Dysplasie von 64,7 % muss immer das Verhältnis zum Patientenkollektiv im Auge behalten werden.

4.6 Ergebnisse auf Lokalisationen bezogen

Die verschiedenen Bereiche der Mundhöhle eignen sich unterschiedlich gut für die Untersuchung mittels VELscope (Veld et al. 2003). Dies soll im Folgenden dargestellt werden, indem Sensitivität und Spezifität für sechs unterschiedliche Lokalisationen in der Mundhöhle, Gaumen, Planum buccale, Zunge, Mundboden, Gingiva/Alveolarkamm und Vestibulum, berechnet werden.

Zuvor sollen exemplarisch Abbildungen der unterschiedlichen Lokalisationen der Mundhöhle unter blauem Licht des VELscopes die verschiedenen Fluoreszenzverhalten widerspiegeln.



Abbildung 11: Zungenrand

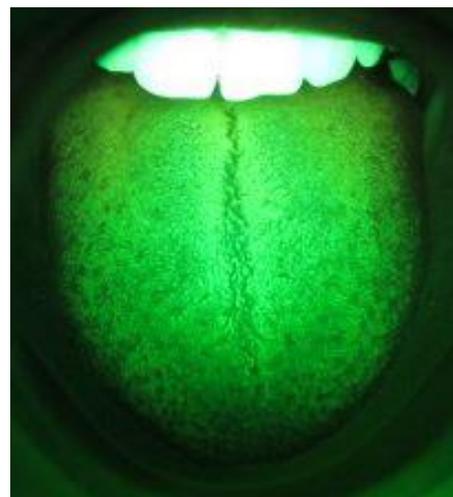


Abbildung 12: Zunge

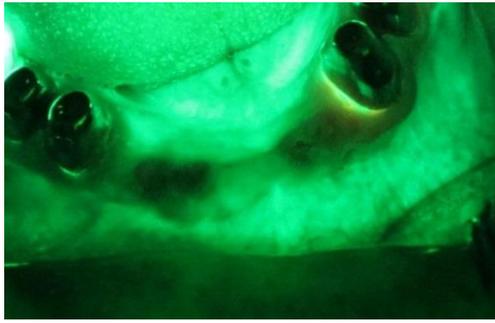


Abbildung 13: Alveolarkamm



Abbildung 14: Gingiva



Abbildung 15: Planum buccale

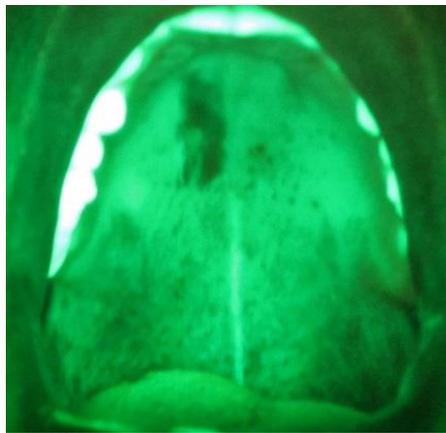


Abbildung 16: Gaumen



Abbildung 17: Mundboden

Quellen: Eigene Aufnahmen

Folgende Ergebnisse wurden alle für Variante a) berechnet. Das bedeutet, dass milder, moderater und schwerer VFL als positiver VFL gewertet wurden.

Weitere Berechnungen für die spezifischen Lokalisationen für b) und c) siehe Anlagen 8.1.

1. Plattenepithelkarzinom

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	100 %	89,4 %
Pl.buccale	100 %	32,6 %
Zunge	100 %	82,6 %
Mundboden	/	94,7 %
Gingiva/Alveolarkamm	/	66,9 %
Vestibulum	/	89,5 %

Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung des Plattenepithelkarzinoms in Bezug auf unterschiedliche Lokalisationen; /: nicht ausreichend Werte zur Berechnung vorhanden

2. Leukoplakie (inkl. Plattenepithelkarzinom)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	75,0 %	90,7 %
Pl.buccale	72,7 %	32,8 %
Zunge	60,0 %	85,4 %
Mundboden	0,0 %	94,6 %
Gingiva/Alveolarkamm	25,0 %	66,4 %
Vestibulum	100 %	90,2 %

Tabelle 10: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung von Leukoplakie und des Plattenepithelkarzinoms in Bezug auf unterschiedliche Lokalisationen;

3. Potentiell maligne Veränderung (inkl. Plattenepithelkarzinom)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	87,5 %	93,6 %
Pl.buccale	89,9 %	56,3 %
Zunge	70,8 %	93,6 %
Mundboden	30,0 %	96,7 %
Gingiva/Alveolarkamm	65,4 %	74,8 %
Vestibulum	77,8 %	94,4 %

Tabelle 11: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung von potentiell malignen Veränderungen und des Plattenepithelkarzinoms in Bezug auf unterschiedliche Lokalisationen;

4. Dysplasie (inkl. Plattenepithelkarzinom)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	33,3 %	66,7 %
Pl.buccale	95,2 %	13,3 %
Zunge	87,5 %	42,9 %
Mundboden	0,0 %	33,3 %
Gingiva/Alveolarkamm	/	50,0 %
Vestibulum	100 %	100 %

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität des VELscopes für die Erkennung der Dysplasie und des Plattenepithelkarzinoms in Bezug auf unterschiedliche Lokalisationen; /: nicht ausreichend Werte zur Berechnung vorhanden

Für die Sensitivität bezüglich des Plattenepithelkarzinoms, der Leukoplakie und den potentiell malignen Veränderungen finden sich höhere Werte bei den Lokalisationen Gaumen, Planum buccale beidseits und Vestibulum (72 %-100 %). Dagegen ergeben sich niedrigere Werte bei den Lokalisationen Mundboden und Gingiva/Alveolarkamm (0 %-65 %). Dazwischen liegen die Werte für die Lokalisation Zunge (60 %-100 %).

Die Spezifität beim Plattenepithelkarzinom, der Leukoplakie und den potentiell malignen Veränderungen beläuft sich auf höhere Werte an den Lokalisationen Gaumen, Zunge, Mundboden und Vestibulum (82 %-96 %) und auf niedrigere Werte für die Lokalisationen Planum buccale beidseits und Gingiva/Alveolarkamm (32 %-74 %).

Getrennt davon findet man hohe Werte bei der Sensitivität für die Dysplasie bei den Lokalisationen Planum buccale beidseits (95 %), Vestibulum (100 %) und Zunge (87 %). Niedrige Werte wurden dagegen für den Gaumen (33 %) und den Mundboden (0 %) berechnet.

Niedrige Werte bei der Spezifität zeigen sich für die Dysplasie beim Planum buccale beidseits (13 %), dem Mundboden (33 %), der Zunge (42 %), der Gingiva/dem Alveolarkamm (50 %) und dem Gaumen (66 %). Ein hoher Wert findet sich bei der Lokalisation Vestibulum von 100 %.

5 Diskussion

Die Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle verbessert die Wahrscheinlichkeit, die Mortalität dieser Krebserkrankung zu reduzieren. Die Morbidität der Krankheit kann damit minimiert werden, ebenso der damit einhergehende schwere Funktionsverlust, Depressionen und eine schlechtere Lebensqualität (Balevi 2007). Die Diagnose von Mundkrebs in den frühen Stadien spielt eine bedeutende Rolle für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Zum Beispiel werden 80 % der früh diagnostizierten Patienten (Stadien I und II) mit entsprechender Behandlung wahrscheinlich für fünf Jahre überleben, während nur 20 % der Patienten, die in den fortgeschrittenen Stadien (III und IV) diagnostiziert werden, diese fünf Jahre überleben werden (Poh et al. 2007). Trotz dieser Erkenntnis haben sich aber die Überlebensraten für an Mundkrebs erkrankten Patienten in den letzten 30 Jahren nicht wesentlich verbessert. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate für Mund- und Rachenkarzinome lag in Deutschland 2014 für Männer bei 7,3/100.000 (4.095 Sterbefälle) und für Frauen bei 1,9/100.000 (1353 Sterbefälle). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag dabei in Deutschland 2013/2014 bei 48 % für Männer und 59 % für Frauen (Robert Koch Institut 2017).

Es wird daher postuliert, dass zusätzliches Instrumentarium zur schnellen und leichten Krebsfrüherkennung diesen statistischen Trend unterbrechen kann. Daher gibt es eine zunehmende Nachfrage nach zusätzlichen nützlichen Hilfsmitteln zur Tumordetektion, um die konventionelle orale Untersuchung mit weißem Licht zu ergänzen. Eines dieser Werkzeuge ist das VELscope, welches mittels Autofluoreszenz maligne oder potentiell maligne Veränderungen frühzeitig detektieren können soll. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Nutzen diese Methode bei der Untersuchung von Risikopatienten bringen kann und es wurde weiterhin untersucht, ob die Genauigkeit des VELscope ausreichend ist, um den Einsatz des Geräts in der allgemeinen Zahnarztpraxis zu rechtfertigen beziehungsweise zu fördern.

5.1 Bewertung der Fluoreszenzbefunde hinsichtlich des Patientenkollektivs

Bei einer Anzahl von 133 Probanden in vorliegender Studie hatten 112 einen auffälligen Fluoreszenzverlust im VELscope. Dies bedeutet, dass nur 15,8 % der untersuchten Patienten keine weiter abzuklärende Läsion hatten, wenn nach dem Befund des VELscopes geurteilt wird. In vorliegender Studie wurden daher 68 Biopsien gewonnen und ausgewertet. Alle Patienten wurden zu einer Nachkontrolle einbestellt. Dieser hohe Wert an auffälligen Läsionen würde in einer Allgemeinzahnarzt-Praxis zu einer stark erhöhten Überweisungsquote führen. Allerdings dürfte das Patientenkollektiv dieser Studie mitverantwortlich für diese hohe Nachkontrollenfordernis sein. Es wurden nur Patienten der regelmäßig stattfindenden Mundschleimhautsprechstunde des Universitätsklinikums Leipzigs einbezogen. Dort werden einerseits Patienten untersucht, welche von ihrem Hausarzt oder Hauszahnarzt überwiesen wurden, da dieser eine sachverständige Abklärung der Veränderung der Mundschleimhaut seines Patienten für erforderlich hielt. Andererseits werden Patienten untersucht, die sich selbstständig in die Klinik begaben, wegen bereits bestehender Schmerzen oder großer, für den Patienten bereits auffälliger Läsionen. Dies bedeutet, dass in die Studie Patienten einbezogen wurden, die nicht dem Durchschnitt einer Allgemeinzahnarztpraxis entsprechen. Insgesamt wiesen bereits 97 % der untersuchten Patienten eine Schleimhautveränderung bei der Untersuchung unter weißem Licht auf.

Ebenfalls konnte in der Studie von Burian et al. (2017) bei 85,6 % aller untersuchten Fälle ein Fluoreszenzverlust im VELscope festgestellt werden. Bei dieser Münchner Studie von Burian et al. wurden retrospektiv 90 Fotografien von Patienten ausgewertet, die an Karzinomen der Mundhöhle erkrankt waren. Das bedeutet, dass auch in dieser Studie ein spezifisches Patientenkollektiv untersucht worden ist. Die Ergebnisse deren Studie decken sich fast vollständig mit den 84,2 % VFL-Befunden in vorliegender Studie. Rana et al. (2012) detektierten 64,23 % der untersuchten Läsionen mit einem Autofluoreszenzverlust, wobei nur 4,88 % dieser Läsionen als dysplastisch identifiziert wurden. Daher warnen Rana et al. vor einer möglichen Überdiagnose, wenn das VELscope nicht von einem Spezialisten genutzt wird.

Awan et al. (2011) konnten bei der Untersuchung von 126 Patienten insgesamt 105 Läsionen mit VFL feststellen. Dies bedeutet, dass auch in dieser Studie 83,3 % der Läsionen auffällig im VELscope erschienen.

5.2 Bewertung und Vergleich der Fluoreszenzbefunde

Laut Hersteller soll das VELscope orale Gewebeveränderungen, wie den Mundkrebs und Dysplasien, erkennen können. Die Indikation wird somit sehr allgemein gehalten. Für einen Allgemeinzahnarzt ist es wichtig, ein Hilfsmittel zu erhalten, welches ‚Risikoläsionen‘ herauszufiltern vermag. Eine weitere Abklärung kann dann durch Überweisung an einen Spezialisten erfolgen. Damit könnte eine Diagnoseverzögerung von malignen Veränderungen verhindert werden, da dem Hauszahnarzt klare Vorgaben bei auffälligen Läsionen durch das VELscope gemacht werden. Ein einfaches Beobachten und damit ein Behandlungsaufschub wären damit unterbunden. Auf der anderen Seite ist es jedoch auch wichtig, eine unnötig hohe Zahl an Überweisungen aufgrund von Fehldiagnosen zu vermeiden. In vorliegender Studie sollte daher sinnvollerweise untersucht werden, bei welchen oralen Veränderungen das VELscope die fundiertesten Diagnosewerte zeigt, um sowohl eine rasche Behandlung bei Tumorverdacht zu ermöglichen als auch eine Überdiagnose aufgrund einer Fehleinschätzung zu vermeiden.

Für die Erkennung eines Plattenepithelkarzinoms konnte eine Sensitivität von 100 % festgestellt werden. Das bedeutet, dass das VELscope alle drei Karzinome dieser Studie erkennen konnte. Die Spezifität liegt dafür bei 76 %. Der positive prädiktive Wert beläuft sich auf gerade einmal 1,5 %, was für einen Patienten bedeutet, dass er bei einem Screening mit positivem Fluoreszenzbefund nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,5 % wirklich an einem Plattenepithelkarzinom erkrankt ist. Für die Angabe einer diagnostischen Treffsicherheit ist eine Anzahl von drei Karzinomfällen im Patientenkollektiv nicht ausreichend, allerdings ist dies auch nicht das Studienziel. Koch et al. (2011) untersuchten ebenfalls das Ergebnis des VELscopes in Hinsicht auf die Erkennung des Plattenepithelkarzinoms. Bei der Untersuchung von 78 Patienten wurden Fotografien mit dem VELscope aufgenommen und anschließend von zwei unterschiedlichen Behandlern

Diskussion

befundet. Es wurden histopathologisch 30 Plattenepithelkarzinome (39 %) diagnostiziert. Dabei konnte eine Sensitivität von 93 %, eine Spezifität von 13-17 %, ein PPW von 41 % und ein NPW von 75-80 % festgestellt werden.



Abbildung 18: Plattenepithelkarzinom des linken Planum buccale unter weißem Licht und unter grünem Licht des VELscopes

Quelle: Eigene Aufnahme

Die Genauigkeit des VELscope-Gerätes in Hinsicht auf die Erkennung einer Leukoplakie beziehungsweise einer malignen Veränderung hat eine wesentlich geringere Sensitivität von 54,1 % und eine Spezifität von 77,1 %. Insgesamt konnten 25 Patienten unter weißem Licht mit einer Leukoplakie und drei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom detektiert werden. Das VELscope erkannte 48,4 % der Areale mit Leukoplakie. Der positive prädiktive Wert beläuft sich dafür auf 10,3 % und der negative auf 97,2 %. Die geringe Sensitivität kann dadurch erklärt werden, dass Leukoplakien oft keine Entzündungszeichen, Ulzerationen oder erythematöse Bereiche enthalten und daher keinen Fluoreszenzverlust zeigen oder sogar eine Fluoreszenzzunahme aufgrund der oberflächlichen Keratinschicht aufweisen. So können Leukoplakien als potentiell maligne Veränderungen selten mittels VELscope erkannt werden (McNamara et al. 2012). In der Studie von Awan et al. (2011) wurden 70 Leukoplakien unter einem Patientenkollektiv von 130 Probanden detektiert, wovon 61 (87,1 %) einen VFL zeigten. Alle neun Fälle von Erythroplakie zeigten einen Fluoreszenzverlust. Insgesamt beläuft sich die Sensitivität damit auf 87,1 % und die Spezifität auf 21,4 %.

Wenn allerdings, wie in vorliegender Studie, nur etwa die Hälfte aller Leukoplakien in der Mundhöhle eines Patienten mit Hilfe des VELscopes erkannt werden und ebenfalls der Patient nur mit einer Sicherheit von 10,3 %

wirklich einen Leukoplakie-Befund bei einem vorhandenen Fluoreszenzverlust hat, ist der Einsatz des VELscopes in Bezug auf die Leukoplakie nicht als hilfreich einzuschätzen. Außerdem ist nicht allein die Erkenntnis eines Leukoplakie-Befundes für einen Behandler ausschlaggebend, sondern mehr das potentielle Entartungsrisiko der Läsion und damit die Entscheidungshilfe zur Überweisung beziehungsweise Biopsie-Entnahme.

Zu ähnlichem Ergebnis kann man auch bei Betrachtung der Ergebnisse für die Erkennung von potentiell malignen und malignen Veränderungen durch das VELscope kommen. In vorliegender Studie zählen dazu die 25 Fälle von Leukoplakien, die 62 Fälle von Lichen und die drei Fälle eines Plattenepithelkarzinoms. Die Sensitivität beläuft sich dafür auf 77,4 %, die Spezifität auf 87,6 %, der positive prädiktive Wert auf 58,2 % und der negative prädiktive Wert auf 94,5 %. Ein solch hoher Wert für den NPW bedeutet für den Patienten, dass dieser bei einem negativen VELscope-Befund (kein VFL) zu 94,5 % auch keine potentiell maligne Veränderung in der Mundhöhle hat. Dies ist zwar ein gutes Ergebnis, hat aber wenig Relevanz für Patient und Behandler; hierfür ist eine Einschätzung der Läsion in Hoch-Risikoläsion beziehungsweise beobachtbarer Läsion wesentlich wichtiger (Bhatia et al. 2014).

Genau diese Einschätzung haben Paderni et al. (2011) in einer Studie mit 175 Patienten vorgenommen. Es wurden nur Patienten mit mindestens einer oralen Läsion in die Studie einbezogen. Die Sensitivität für die Diskriminierung zwischen Läsionen mit Dysplasie und solchen ohne Dysplasie durch das VELscope belief sich auf 65,5 %, die Spezifität auf 97,4 %, der positive prädiktive Wert auf 86,3 % und der negative auf 92 %. Dies bedeutet, dass in der italienischen Studie nur zwei Drittel aller dysplastischen Läsionen vom VELscope erkannt wurden und somit die relativ hohe Rate an Falsch-Negativen dazu führt, dass dysplastische Veränderungen übersehen werden. Daher wird das VELscope nur als zusätzliches Hilfsmittel bei der Untersuchung empfohlen, niemals als alleiniges Screening-Instrument (Paderni et al. 2011, S. 127).

In vorliegender Studie wurden 61 Bürstenbiopsien und 14 chirurgische Biopsien vorgenommen, wodurch das dysplastische Verhalten der Läsionen

hauptsächlich zytologisch festgestellt wurde. Dies bedeutet, dass keine Unterteilung in Dysplasie-Stufen möglich war. Die Sensitivität für das Erkennen einer dysplastischen oder malignen Läsion durch das VELscope beläuft sich auf 82,9 % und die Spezifität auf 33,3 %. Das Ergebnis zeigt auch hier das Problem der hohen Anzahl an Falsch-Positiven bei der Fluoreszenzuntersuchung. Auch das Ergebnis des positiven prädiktiven Wertes von 56,9 % und des negativen Wertes von 64,7 % zeigt die niedrige Sicherheit der Untersuchung für Patient und Behandler an. Koch et al. (2011) erhielten zwar bessere Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und des NPW für die Dysplasie und das Plattenepithelkarzinom von 94 % und 75-80 %, allerdings beliefen sich die Werte für die Spezifität und den PPW auf niedrige 13-18 % und 44-46 %. Daher kommen Koch et. al. zu dem Schluss, dass die Autofluoreszenz zwar bei der Detektion von pathologischen oralen Läsionen helfen, aber nicht zwischen benignen und dysplastischen beziehungsweise malignen Läsionen unterscheiden kann (Koch et al. 2011).

Rana et al. (2012) konnten in ihrer Studie zeigen, dass der zusätzliche Nutzen des VELscopes die Sensitivität der konventionellen visuellen Untersuchung unter weißem Licht von 17 % auf 100 % steigern konnte, allerdings gleichzeitig die Spezifität von 97 % auf 74 % gesunken ist. Jedoch sollte das Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden, da nur sechs Dysplasien histopathologisch festgestellt wurden und nur weniger als die Hälfte der Läsionen histopathologisch abgeklärt wurden (Rashid und Warnakulasuriya 2014).

In der Studie von McNamara et al. (2012) wurden 130 Patienten unselektiert mittels VELscope untersucht. Dabei konnten 42 Probanden mit einem VFL, allerdings nur eine Läsion histopathologisch als prä-maligne/maligne detektiert werden. Außerdem konnte eine Läsion ohne VFL als epitheliale Dysplasie festgestellt werden. Auch hier wird vor der hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen gewarnt, welche zum einen bei Patienten unnötige Unsicherheit und Angst auslösen kann und gleichzeitig die Gesundheitskosten aufgrund hohen zusätzlichen Untersuchungsaufwands erhöhen würde.

Dagegen sieht die Studie von Lane et al. (2006) das VELscope als ein sehr sinnvolles Hilfsmittel zum Mundkrebs-Screening an, welches mit einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 100 % normale Schleimhaut von

schwerer Dysplasie beziehungsweise dem Plattenepithelkarzinom unterscheiden kann. Allerdings kann bei dieser Studie das kleine Patientenkollektiv von nur 44 Probanden und die starke Vorselektion kritisch gesehen werden. Es wurden nur Patienten mit eindeutig malignen beziehungsweise benignen Vorbefunden in die Studie aufgenommen und somit keine Fälle von Entzündungen oder dem Lichen planus evaluiert (Koch et al. 2011).

5.3 Bewertung unterschiedlicher

Mundschleimhautveränderungen mittels Autofluoreszenz

„Autofluoreszenz detektiert nicht-dysplastische Bereiche, die aus Schleimhautentzündung und Parakeratose bestehen. Es prognostiziert keine Prä malignität“. Diese Einschätzung von Elvers et al. (2014) bestätigt teilweise auch Huber (2009), in dessen Studie 130 Probanden, die mindestens eine Packung Zigaretten pro Tag rauchen, mittels VELscope untersucht wurden. Dabei wurde mittels Fluoreszenzverlust keine einzige verdächtige Läsion entdeckt, sondern Veränderungen, wie Melanin-Pigmentation, Ulzeration, Irritation oder Gingivitis zeigten einen VFL im VELscope.

Auch in vorliegender Studie zeigte das VELscope bei 91,4 % der chronischen Entzündungen, bei 58,3 % der lichenoiden Veränderungen, bei 63,6 % der mechanisch-irritativen Läsionen und bei allen Prothesenstomatitiden einen auffälligen Fluoreszenzverlust. Dagegen zeigte kein Fibrom einen VFL. Von den 111 diagnostizierten Lichen zeigten 84,7 %, dagegen von den 32 Leukoplakien nur 48,4 % einen auffälligen VELscope-Befund. Der Lichen planus zeigt häufig erosive oder erythematöse Anteile (siehe Abbildung 19), dagegen die Leukoplakie eine ausgedehnte Hyperkeratose (siehe Abbildung 20), wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse im Folgenden erklärt werden können. Auch Matsumoto (2011) konnte einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Entzündungszellinfiltration und einem positiven VELscope-Befund feststellen.

In der Studie von Scheer et al. (2011) konnte bei einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 80,8 % festgestellt werden, dass statistisch besonders

rote und ulzeröse Läsionen mit einem höheren Fluoreszenzverlust einhergingen. Dies und auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie können durch einen erhöhten subepithelialen Blutfluss und eine veränderte metabolische Aktivität in entzündeter Mukosa erklärt werden (Veld et al. 2004).

Während der Onkogenese kommt es zu einer vermehrten Zellproliferation, welche ebenfalls zu einer erhöhten metabolischen Aktivität, Architekturveränderungen im Stroma und zur Angiogenese führt. Dies zeigt sich im VELscope mit einer Fluoreszenzverminderung beziehungsweise einem -verlust. Aber auch benigne entzündliche Läsionen, Läsionen nach Trauma und der Lichen zeigen eine vermehrte Angiogenese, wobei sich der Hämoglobinanteil im Gewebe erhöht und damit die Konzentration von Chromophoren des Oxyhämoglobins und Desoxyhämoglobins, welche für eine verstärkte Lichtabsorption verantwortlich sind und somit einen VFL (Pavlova et al. 2008; Rashid und Warnakulasuriya 2014; Betz et al. 1999).

Außerdem konnten Pavlova et al. (2008) mit dem Auftreten einer Entzündung einen großen Verlust an Fluoreszenz nahe der Basalmembran im Stroma feststellen, was auf den Untergang von Kollagen- und Elastin- Vernetzungen, den dominanten Fluorophoren im normalen Stroma, zurückzuführen ist.

Darüber hinaus zeigen laut Bhatia et al. (2013) nicht alle Dysplasien, insbesondere solche in einem frühen Stadium, einen Fluoreszenzverlust. Insgesamt kann der Fluoreszenzverlust nicht sicher auf eine Neoplasie oder einen benignen entzündlichen Ursprung zurückgeführt werden und daher das VELscope nicht zwischen ‚High-risk‘ und ‚Low-risk‘-Läsion unterscheiden (Bhatia et al. 2013; McNamara et al. 2012; Alpaslan et al. 2013; Paderni et al. 2011; Koch et al. 2011; Farah et al. 2012; Hanken et al. 2013).



Abbildung 19: Lichen planus am Planum buccale links unter weißem Licht und grünem Licht des VELscopes mit Fluoreszenzverlust



Abbildung 20: Leukoplakie am linken Zungenrand unter weißem Licht und grünem Licht des VELscopes mit Fluoreszenzzunahme



Abbildung 21: Ausgeprägte Varizen am Zungengrund rechts unter weißem Licht und grünem Licht des VELscopes mit Fluoreszenzverlust

Quelle: Eigene Aufnahme

5.4 Bewertung unterschiedlicher Lokalisationen mittels Autofluoreszenz

In der Studie von Burian et al. (2017) konnte keine Veränderung des Fluoreszenzverhaltens abhängig von der Lokalisation festgestellt werden,

wohingegen genau diese Abhängigkeit von Elvers et al. (2014) und Pavlova et al. (2008) vermutet werden. Koch et al. (2011) stellten in ihrer Studie heraus, dass der Zungenrücken keinen Autofluoreszenzverlust zeigt und somit zwei Plattenepithelkarzinome in diesem Bereich vom VELscope nicht entdeckt wurden. Weiterhin erwähnen Scheer et al. (2011), dass im Mundboden bereits in benigner Mukosa, verursacht durch die erhöhte Anzahl an Gefäßen, ein Fluoreszenzverlust zu finden ist.

Auch in vorliegender Studie fielen die Ergebnisse der Sensitivität von 0 %-30 % sehr niedrig und die der Spezifität von 33,3 %-96,7 % relativ hoch für die Lokalisation Mundboden aus. Eine Erklärung könnte hierfür die bereits erhöhte Fluoreszenz des Mundbodens im Gesunden sein, wodurch ein Fluoreszenzverlust einer Läsion weniger stark sichtbar wird und so die Anzahl an Falsch-Positiven reduziert wird, gleichzeitig aber viele Läsionen im VELscope nicht erkannt werden.

Gute Ergebnisse konnten am Planum buccale und im Vestibulum erreicht werden. Die Sensitivität lag demnach zwischen 72,7 % und 100 % für die Wangenregion und 77,8 % und 100 % für das Vestibulum. Allerdings konnte für das Planum buccale nur eine Spezifität von 13,3 % bis 56,3 % ermittelt werden, was auf die vielen falsch-positiven Befunde an dieser Lokalisation zurückzuführen ist.

Veld et al. (2003) beobachteten Unterschiede in der Fluoreszenzintensität an der Rot-/Weiß-Grenze der Lippe und an der dorsalen Zungenseite. Große Abweichungen im Ergebnis für die Lokalisation Zunge konnten in vorliegender Studie nicht festgestellt werden. Mit 60 %-100 % und 42,9 %-93,6 % für die Sensitivität beziehungsweise die Spezifität weicht das Ergebnis nicht signifikant vom Gesamtergebnis ab. Allerdings sind die Ergebnisse für die Erkennung des Plattenepithelkarzinoms wegen der kleinen Fallzahl [n= 3] nicht aussagekräftig.

5.5 Bewertung der Quantifizierung der Fluoreszenzbefunde

Die Frage nach einer sinnvollen Einteilung beziehungsweise Unterteilung der VFL-Befunde beschäftigte bereits mehrere Studien. Paderni et al. (2011)

unterschieden in ihrer Studie nur ‚VELscope positiv‘ und ‚VELscope negativ‘, wogegen Koch et al. (2011) die positiven Fluoreszenzbefunde noch weiter in ‚schwarz‘, ‚dunkel-grün‘, ‚rot‘, ‚rot/schwarz-gesprenkelt‘ und ‚grün/schwarz-gesprenkelt‘ unterteilt und damit nur ‚hell-grün‘ als negativen VELscope-Befund wertet. Allerdings zeigte die Zuteilung des roten Fluoreszenzbefundes zu den positiven Befunden keinen großen Vorteil in der Studie von Koch et al. Diese konnten eine Sensitivität von 18-21 % für die Erkennung eines Plattenepithelkarzinoms ermitteln, wenn nur die roten Fluoreszenzbefunde als positiv gewertet werden. Allerdings sollte in Erwägung gezogen werden, dass auch rein rote VELscope-Befunde weiter abgeklärt werden sollten. Bisher wurde in den meisten Studien die Rot-Fluoreszenz auf ein erhöhtes Vorkommen von Bakterien zurückgeführt und daher nicht als ein Zeichen für eine Gewebeveränderung gedeutet (Betz et al. 1999). Auch in vorliegender Studie konnten keiner der vier roten Fluoreszenzbefunde auf ein (potentiell) malignes Geschehen zurückgeführt werden. Dagegen lässt die typische Lokalisation des Zungenrückens bei drei Befunden auf eine Beteiligung von Bakterien schließen.



Abbildung 22: rötlicher Fluoreszenzbefund unter grünem Licht des VELscopes; klinisch liegt eine Gingivitis vor

Quelle: Eigene Aufnahme

McNamara et al. (2012) und Goodson et al. (2013) wählten in ihren Studien jeweils eine zweigeteilte ‚Grün-Abstufung‘ der positiven Befunde, eine Zurückhaltung der Fluoreszenz (grau) und einen vollständigen Fluoreszenzverlust (schwarz). In vorliegender Studie wurden die positiven Befunde in drei Unterkategorien eingeteilt, in ‚milden‘, ‚moderaten‘ und ‚schweren‘ Fluoreszenzverlust. Die roten Fluoreszenzbefunde wurden nicht

als positiv gewertet. Es wurde an Hand dieser Einteilung berechnet, ob ein ‚milder‘/leichter Fluoreszenzverlust überbewertet und somit kein Zeichen für eine maligne oder potentiell maligne Veränderung ist. Allerdings zeigen die Ergebnisse (siehe 4.5), dass es zwar zu einem deutlichen Anstieg der Spezifität kommt, aber gleichzeitig zu einem nicht tolerierbaren Absinken der Sensitivität. Beispielsweise steigt die Spezifität für das Erkennen einer Dysplasie von 33,3 % auf 63,6 %, aber gleichzeitig sinkt die Sensitivität von 82,9 % auf 51,4 %, was bedeuten würde, dass bei Negierung der milden Fluoreszenzbefunde nur etwa die Hälfte aller dysplastischen Veränderungen vom VELscope erkannt werden würden. Verstärken würde sich diese Diskrepanz auf eine Sensitivität von nur 20,0 % und eine Spezifität von 81,8 % am Beispiel der Dysplasie, wenn nicht nur ‚milde‘, sondern auch ‚moderate‘ Befunde als überinterpretiert und damit negativ gewertet werden würden. Dies bedeutet, dass jeglicher Fluoreszenzverlust als ein Zeichen für eine (potentiell) maligne Veränderung gedeutet werden sollte, da sonst wichtige Befunde unbeachtet blieben.

Weiterhin zeigt auch die Häufigkeit der milden und moderaten VFL-Befunde von insgesamt 85,6 %, dass nur 14,4 % der Läsionen als ein schwerer und damit eindeutiger Fluoreszenzverlust bewertet wurden. Denn die Bewertung einer Läsion mittels VELscope ist abhängig vom Untersucher und dessen Erfahrung und Vorwissen und somit subjektiv (Hanken et al. 2013). McNamara et al. (2012) sprechen von einer herausfordernden Aufgabe, zwischen reduziertem und echtem VFL zu unterscheiden. Die Autoren sehen es als essenziell an, dass der Untersucher über ein gutes Verständnis von Schleimhauterkrankungen und deren Veränderungen verfügt, wenn er mittels VELscope untersucht. Ebenfalls sehen Scheer et al. (2011) einen der Hauptmängel des VELscopes in dessen Subjektivität: Die Schwelle zwischen Fluoreszenzverlust und verminderter Fluoreszenz ist nicht eindeutig festgelegt und hängt mit der Erfahrung des Anwenders zusammen. Auch Farah et al. (2012) sieht die klinische Interpretation als das Hauptproblem des Gerätes an. Dabei soll das VELscope besonders der Gruppe der Zahnärzte zur Verfügung gestellt werden, welche häufig nicht viel Erfahrung im Bereich von Mundschleimhautveränderungen aufweisen können. Das VELscope soll also

Zahnärzten bei der Entscheidungsfindung helfen, weil diese keinen großen Erfahrungshorizont in Bezug auf maligne Entartungen in der Mundhöhle aufweisen. Gleichzeitig braucht es aber ein gutes Verständnis und viel Erfahrung im Bereich der Diagnostik von Karzinomen der Mundhöhle, um die Ergebnisse des VELscopes richtig interpretieren zu können. Diese sich widerstreitenden Anwendungsempfehlungen schränken den Einsatz des VELscopes damit deutlich ein.

Genau bei dem Problem der Objektivierung des Verfahrens setzt die Studie von Huang et al. (2017) an. Von 140 Patienten wurden Fotos der Läsionen unter weißem Licht und mittels VELscope mit einer Digitalkamera aufgenommen. Die durchschnittliche Intensität und Heterogenität der Läsionen wurden per PC berechnet. Die histopathologischen Ergebnisse zeigten 47 orale Tumoraläsionen, 54 potentiell maligne Veränderungen und 39 unauffällige Schleimhautbefunde. Die malignen und potentiell malignen Veränderungen konnten von normalen oralen Schleimhäuten mit einer Spezifität von 92,3 % und einer Sensitivität von 97,0 % unterschieden werden. Die guten Ergebnisse der Studie lassen hoffen, dass das Problem der Subjektivität des Gerätes in Zukunft über die Nachschaltung einer PC-gesteuerten Einschätzung gelöst werden könnte. Allerdings sollten weitere Studien dies verifizieren. Ebenfalls sollte dabei das Problem der optimalen Fotografie-Technik beleuchtet werden, wie in Kapitel 5.6 erläutert wird.

5.6 Bewertung der Methodik

Im Folgenden sollen die Vor- und Nachteile erörtert werden, die bei der Anwendung des VELscope-Gerätes aufgetreten sind und wichtig sein könnten für die weitere Verwendung des Gerätes in der Früherkennung von Karzinomen der Mundhöhle.

Ein großer Vorteil des VELscopes ist seine nicht invasive Anwendung ohne Strahlenbelastung, dadurch konnte eine sehr hohe Akzeptanz seitens der Patienten erzielt werden. Alle Patienten, die im Rahmen der Mundschleimhautsprechstunde von uns über die Studie aufgeklärt wurden,

willigten daraufhin in die Untersuchung mittels VELscope ein und beendeten die Untersuchung auch nicht vorzeitig.

Weiterhin war es vorteilhaft, dass dem Patienten die Ergebnisse der Untersuchung sofort mitgeteilt werden konnten und nicht erst einige Tage abgewartet werden muss, um beispielsweise das Ergebnis einer Biopsie zu erhalten. Dies erspart dem Patienten unnötige, von Unsicherheit geprägte, Wartezeit.

Für den Behandler war die Verwendung des Gerätes unkompliziert und einfach gestaltet, solange eine zweite Person unterstützend die Weichteile des Patienten abhielt. Der Akku hatte eine Laufzeit von zwölf Minuten und konnte anschließend trotz leerem Akku mit angeschlossenem Netzteil weiterverwendet werden.

Auch die relativ kurze Zeit, die benötigt wird, um den gesamten Mundraum zu untersuchen, ist ein Vorteil, wenn das VELscope beispielsweise in den zahnärztlichen Routineablauf eingebunden werden sollte. Als geübter Untersucher braucht man nur etwa eine Minute für die Untersuchung, allerdings muss immer die vorherige Aufklärungszeit mit einbezogen werden. Diese kann teilweise viel Zeit in Anspruch nehmen, da in der Bevölkerung weder ein großes Bewusstsein für die Problematik des Mundkrebses, noch das Wissen über Früherkennungsmaßnahmen vorhanden ist (Hertrampf et al. 2012). Außerdem muss nachteilig erwähnt werden, dass es kompliziert für den Routinegebrauch sein kann, dass vorher der Raum vollständig abgedunkelt werden muss. Das Aufziehen von Schutzbrillen war dagegen unkompliziert für den Patienten und den Assistenten.

Nachteilig gestaltete sich für die beiden beteiligten Behandler die Tatsache, dass die Untersuchung nur zu zweit zufriedenstellend durchzuführen ist. Der Behandler hält das VELscope-Handstück und bewegt dieses, um alle Bereiche der Mundschleimhaut screenen zu können. Der Assistent, möglichst eine Person mit zahnmedizinischem Vorwissen, z. B. eine Helferin/Schwester, muss dem Behandler mittels zweier Spiegel die Zunge, die Lippen und die Wangen des Patienten für eine optimale Sicht abhalten. Nur so kann der Behandler alle Bereiche vollständig einsehen. Besonders für das Erstellen

einer Fotoaufnahme ist diese zweite Person unerlässlich, denn dafür benötigt der Behandler eine Hand für den VELscope-Griff und die zweite Hand zum Auslösen des Fotos. Selbst bei assistierter Untersuchungstechnik kann die systematische VELscope-Untersuchung der gesamten Mundhöhle eine Herausforderung darstellen, insbesondere wenn eine indirekte Visualisierung erforderlich ist (McNamara et al. 2012).

Auch die hohen Anschaffungskosten, zum einen von 2980,00 € für das Gerät, und zum anderen pro Untersuchung von 1,48 € für ein ‚VELcap‘ und 0,13 € für ein ‚VELsheath‘ (Stand 26.06.2018), kann man wie Awan et al. (2011) als nachteilig einstufen, um das VELscope zur Routineuntersuchung in der zahnärztlichen Praxis zu nutzen. Aktuell zahlt die Krankenkasse keinen Beitrag zur Fluoreszenz-Untersuchung, somit muss der Patient allein die Kosten für die Untersuchung tragen, wodurch die Akzeptanz sinken dürfte.

Weiterhin erkannte man während der Untersuchung das Problem der Objektivierbarkeit der Ergebnisse des Velsopes. Wie in Kapitel 5.4 und 5.5 beschrieben, erscheint bereits die gesunde Mundschleimhaut nicht durchgehend gleichmäßig, wodurch der Eindruck eines VFL an Lokalisationen entsteht, die keiner weiteren Abklärung bedürften. Typisch dafür ist die Zunge, wie auch Elvers et al. (2014) und Farah et al. (2012) beschreiben.



Abbildung 23: unauffälliger Befund des Zungenrandes rechts unter grünem Licht des VELscopes

Quelle: Eigene Aufnahme

Dadurch benötigt es laut Awan et al. (2011) mehr Übung mit dem VELscope als teilweise behauptet, bevor man sicher auffällige Fluoreszenzbefunde als anatomische Gegebenheit erkennen und somit die Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen reduzieren kann. Ebenfalls ist ein objektiveres Verfahren mittels Computer, wie in Kapitel 5.5 beschrieben, denkbar (Huang et al. 2017).

Auch in Bezug auf das Festhalten der oralen VELscope-Befunde mittels Kamera, beispielsweise zur Beurteilung via PC, muss die Problematik der Anfertigung von Fotografien in der Mundhöhle beleuchtet werden. Denn die Stärke beziehungsweise der Dunkelgrad des Fluoreszenzverlustes auf der Fotografie verändert sich mit dem Winkel des Velscope-Gerätes und dessen Kamera zur Schleimhaut. In der Mundhöhle ist kein gleichmäßiger Winkel von 90 Grad zwischen dem Strahl des einfallenden Lichtes und der Schleimhautoberfläche durchgehend möglich. Daher gestaltet es sich als sehr schwierig, gute Fotoaufnahmen zum Vergleich beziehungsweise zur Auswertung herzustellen.

In vorliegender Studie wird daher neben dem Patientenkollektiv die Art der Referenz-Diagnostik im Folgenden kritisch hinterfragt.

Aufgrund der bekannten hohen Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen durch das VELscope-Gerät, ist eine chirurgische Biopsie jedes Patienten mit VFL-Befund ethisch nicht zu vertreten, da dies zu einer hohen Anzahl unnötiger Biopsien an gesunder Mundschleimhaut führen würde. Bei Huff et al. (2009) wurde erstmals zur Diagnostik von verdächtigen Läsionen mit VFL Bürstenbiopsien eingesetzt, welche daraufhin mit den Befunden des VELscopes verglichen wurden. Nur bei einem auffälligen Befund der Bürstenbiopsie wurde daraufhin eine chirurgische Biopsie durchgeführt. Von insgesamt 905 Patienten einer Zahnarztpraxis wurde von zwölf Läsionen, die länger als zwei Wochen persistierten, eine Bürstenbiopsie entnommen. Alle zwölf Bürstenbiopsien zeigten auffällige Ergebnisse und daher wurden alle Läsionen chirurgisch biopsiert. Es konnten daraufhin zehn epitheliale Dysplasien festgestellt werden.

In vorliegender Studie wurden 61 Bürstenbiopsien und 14 chirurgische Biopsien bei einem Patientenkollektiv von 133 Probanden untersucht. Alle weiteren Patienten wurden mindestens zwei Jahre nachkontrolliert. Sicherlich sollte kritisch hinterfragt werden, ob eine Bürstenbiopsie bei jeder auffälligen Läsion vertretbar gewesen wäre, da diese für den Patienten kaum invasiv ist. In der Studie von McNamara et al. (2012) mit 130 Patienten wurde andererseits bei allen über zwei Wochen anhaltenden Läsionen mit Fluoreszenzverlust direkt eine chirurgische Biopsie durchgeführt (n = 32).

Dieses Vorgehen wurde jedoch in einer weiteren Studie kritisiert, da diese Eingriffe aufgrund der vielen falsch-positiven Ergebnisse nicht vertretbar seien (Bhatia et al. 2013).

Weiterhin könnte zur Reduktion der großen Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen ein verändertes Protokoll erstellt werden. Beispielsweise wurde bei Rana et al. (2012), bei Huff et al. (2009), bei Bhatia et al. (2014) und bei McNamara et al. (2012) ein Follow-up-Besuch zwei Wochen nach der ersten Untersuchung durchgeführt, wenn der Verdacht bestand, dass die Läsion akut entzündlichen Ursprungs war. Ebenso empfehlen Kois und Truelove (2006) eine Nachkontrolle von auffälligen Läsionen nach zwei Wochen. Doch könnten diese Follow-up-Termine zwar einen Teil der entzündlich bedingten Läsionen aussortieren und somit unnötige Biopsien ersparen, gleichzeitig aber auch wichtige Diagnostik bei malignen Veränderungen um zwei Wochen verzögern. In vorliegender Studie wurde keine Untersuchung nach zwei Wochen wiederholt, da bei auffälligen Läsionen Biopsien sofort durchgeführt wurden

Ebenso wurde in vorliegender Studie die Möglichkeit der Diaskopie nicht berücksichtigt. Eine Rückkehr der Gewebefluoreszenz bei direktem Druck mittels Glasspatel bedeute eine vaskuläre Komponente und entspricht daher am besten einem gutartigen Entzündungsprozess (McNamara et al. 2012). Doch in der Studie von Farah et al. (2012) konnte festgestellt werden, dass durch Diaskopie zehn Dysplasien und ein Plattenepithelkarzinom als falsch negativ eingestuft wurden. McNamara et al. (2012) stellten außerdem die schwierige Anwendung und Interpretation in den Vordergrund, da häufig ein teilweises Abblassen der Läsion unter Diaskopie vorkommt. Es wird daher vorgeschlagen, dass auch Läsionen, die unter Diaskopie normale Fluoreszenz zeigen, als auffällig einzustufen und weiterer Untersuchungen zu unterziehen sind.

Weiterhin muss das Auftreten von drei Plattenepithelkarzinomen in vorliegender Studie als kritisch angesehen werden. Die Ergebnisse zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität des VELscopes in Hinsicht der Erkennung eines Plattenepithelkarzinoms zeigen damit eine eingeschränkte Aussagekraft.

5.7 Autofluoreszenzdiagnostik im Vergleich mit anderen Methoden zur Früherkennung von Mundkrebs

McNamara et al. (2012) sind der Meinung, dass eine sorgfältige, systematische visuelle und taktile Untersuchung der gesamten Mundhöhle in regelmäßigen Abständen der Goldstandard für die Früherkennung von prämaligen und malignen Mundschleimhautläsionen bleibe. Hanken et al. (2013) sehen das VELscope ebenfalls nicht als Ersatz für den Goldstandard einer histologischen Untersuchung. Ähnlich sieht Paderni et al. (2011) das nicht invasive Instrument nur als komplementäres Mittel sowohl zur konventionellen visuellen Untersuchung als auch zur histopathologischen Beurteilung.

In einem Review von Rashid und Warnakulasuriya aus dem Jahr 2014 konnte eine Sensitivität für das VELscope im Erkennen von potentiell malignen und malignen Veränderungen zwischen 30 % und 100 % festgestellt werden. Die Spezifität liegt im Bereich zwischen 15,3 % und 100 %. Schon die große Spannweite an Ergebnissen deutet darauf hin, dass sich eine ambivalente Einstellung hinsichtlich des VELscopes bei den verschiedenen Studien eingestellt hat. Auch die ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Studie von 77,4 % und 87,6 % für die Sensitivität beziehungsweise die Spezifität deuten darauf hin.

Eine weitere adjuvante Methode zur Mundkrebsdetektion ist das Anfärben von dysplastischem und malignem Gewebe mittels Toluidinblau (OraTest®, OraScan®, OraScreen®), ein Farbstoff, der fähig ist an DNA zu binden. Allerdings sind die Werte für die Sensitivität von durchschnittlich 85 % und für die Spezifität von 67 % nicht ausreichend und somit hat sich die Methode nicht als Screening-Werkzeug durchgesetzt (Gupta et al. 2007; Güneri et al. 2011; Lingen et al. 2008; Su et al. 2010; Warnakulasuriya und Johnson 1996; Macey et al. 2015). Einzig als Marker der Exzisionsränder in der chirurgischen Entfernung von neoplastischem Gewebe wird Toluidinblau eingesetzt.

Das Prinzip der Chemilumineszenz (ViziLite®) arbeitet ebenfalls mit emittiertem Licht, allerdings muss vor der Untersuchung der Mund mit Essigsäure gespült werden, um die Penetration des Lichts ins Gewebe zu erhöhen. Dies verlängert die Untersuchungszeit um einige Minuten. Ähnlich

dem VELscope ist die hohe Anzahl falsch positiver Ergebnisse und die Abhängigkeit der Interpretation vom Untersucher auch hier der limitierende Punkt. Die Sensitivität für das Erkennen von dysplastischen Läsionen zeigt in Studien Werte von 77,1 % bis 100 % und die Spezifität Werte von 0 % bis 75 % (Lingen et al. 2008; Awan et al. 2011; Rashid und Warnakulasuriya 2014; Nagi et al. 2016).

Die Verbindung der beiden Methoden der Chemilumineszenz und des Kontrastmittels Toluidinblau ermöglicht die Anwendung des ViziLite® Plus-Systems, welches verbesserte Werte im Bereich der Spezifität von 75,5 % in einer Studie und 78 % in einer zweiten Studie zeigt. Die Sensitivität liegt bei 0 % beziehungsweise 59 % (Mehrotra et al. 2010; Ujaoney et al. 2012). Die Vorteile beider Systeme sind die relativ unkomplizierte, auch für den zahnärztlichen Generalisten mögliche Anwendbarkeit. Der Patient hat keine Unannehmlichkeiten bei der Untersuchung und einen überschaubaren zeitlichen Aufwand. Trotzdem wird die Anwendung beider Systeme in mehreren Meta-Analysen nicht empfohlen (Lingen et al. 2017; Ujaoney et al. 2012).

Einige Studien beschäftigten sich mit ersten Erfolgen mit der Detektion von Tumormarkern in Speichel-mRNA. Martin et al. führten 2015 eine Studie mit 170 Teilnehmern durch, wobei Speichelproben genommen und Biopsien der auffälligen Läsionen durchgeführt wurden. Insgesamt wurden sechs vorher spezifizierte, mit Mundkrebs assoziierte mRNAs und fünf ‚housekeeping mRNAs‘ des Speichels mittels Polymerase-Ketten-Reaktion gemessen und mit dem Ergebnis der Biopsien verglichen. Es konnte ein zwei- bis vierfacher Anstieg der individuellen mRNAs im Speichel von Patienten mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom festgestellt werden. Ebenfalls konnten Hu et al. (2008) in einer Studie mit 128 Probanden (50 % davon mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom) eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 83 % für die nicht-invasive Detektion von Karzinomen der Mundhöhle mittels Speichelproben ermitteln.

Diese Methode hat damit das Potenzial den Entscheidungsprozess für eine frühe Biopsie weiter zu verbessern. Allerdings sind weitere Studien, auch in Bezug auf Nicht-Risikopatienten, notwendig, um eine effektive Realisierung

dieser Technologie in der klinischen Routine zu ermöglichen (Martin et al. 2015). Auch Lingen et al. (2017) raten ausschließlich zu einem Gebrauch zu Forschungszwecken und lehnen eine Anwendung in der Praxis bei jetzigem Stand der Wissenschaft ab.

Nach Meinung der Cochrane Studie kann keiner der zuvor beschriebenen Methoden als Ersatz für den derzeit verwendeten Standard einer Skalpelli-Biopsie und histologischen Beurteilung empfohlen werden. Allerdings bietet angesichts der relativ hohen Werte für die Sensitivität und Spezifität die Zytologie das größte Potenzial. Die Meta-Analyse von zwölf Studien ergab für die Zytologie eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 91 % (Macey et al. 2015). Weiterhin können diese Werte durch den Zusatz der DNA-Bild-Zytometrie (siehe 1.2.2) auf 97-100 % gesteigert werden (Remmerbach et al. 2007; Maraki et al. 2004). Großer Vorteil der Bürstenbiopsie ist die niedrige Invasivität der Methode. Der Patient benötigt meist keine Anästhesie und somit können auch Läsionen von Patienten untersucht werden, welche eine chirurgische Biopsie ablehnen. Auch die Krankenkasse übernimmt aktuell in Deutschland die Kosten für solch eine Untersuchung, wogegen die VELscope-Untersuchung kostentechnisch vom Patienten übernommen werden muss. In der aktuellen S2k-Leitlinie der DGZMK gibt es noch keine Empfehlung zum Einsatz von Autofluoreszenzverfahren in der Differenzialdiagnostik von Mundschleimhautveränderungen (Kreppel et al. 2014). Nachteil der Zytologie ist die Zeitspanne, die zwischen Biopsieentnahme und Erhalt des Befundes vergeht; dieselbe Zeitspanne wird allerdings auch bei der chirurgischen Biopsie benötigt. Dagegen können die Ergebnisse der Autofluoreszenzuntersuchung dem Patienten sofort mitgeteilt werden. Ein weiterer Nachteil der Bürstenbiopsie ist die für die Anwendung notwendige Erfahrung des Untersuchers. Die Auswahl der Lokalisation für die Bürstenbiopsie fällt unerfahreneren, allgemein tätigen Zahnärzten schwerer und wird nicht selten falsch-negativ ausfallen, so dass trotz vorhandener Dysplasie oder gar Malignität ein falsches zytologisches Ergebnis entstehen kann (Macey et al. 2015). Weiterhin ist die Bürstenbiopsie aber nicht als Screening-Werkzeug anzusehen, da für die Indikation einer solchen eine bereits visuell detektierte Läsion vorhanden sein muss und somit keine

maligne Läsion im Frühstadium auf gesund erscheinender Schleimhaut erkannt werden kann (Lingen et al. 2017). Genau dies soll die Vitalfärbung und Fluoreszenz-Untersuchungen leisten können.

Die Anforderungen von Lingen et al. (2008) an einen guten Screening-Test erfüllt das VELscope zu großen Teilen (siehe Kapitel 1). Es ist einfach, sicher, schnell und erhält eine hohe Akzeptanz bei den Patienten. Auch ist ein Screening grundsätzlich sinnvoll, da eine Früherkennung von Mundkrebs damit möglich und somit auch frühzeitig behandelbar wird. Auch für die Sensitivität können durchschnittliche Werte erzielt werden. Das große Defizit der Methode ist die niedrige Spezifität, die zu einer erhöhten Rate von unnötigen Überweisungen an den Facharzt und somit sowohl zu Stress für den Patienten, als auch zu erhöhten finanziellen Behandlungskosten führen würde (Bhatia et al. 2014; McNamara et. al. 2012; Scheer et al. 2011).

Weiterhin wird in vielen Studien bemängelt, dass das VELscope nicht zwischen Dysplasie und gutartigen Entzündungsreaktionen beziehungsweise ‚Hochrisiko‘- von ‚Niedrigrisiko‘- Läsionen unterscheiden kann (Nagi et al. 2016). Rashid und Warnakulasuriya (2014) gehen sogar so weit zu behaupten, dass es unethisch sei, das Gerät zu etwas anderem als einer Erkennungshilfe für *irgendeine* Schleimhautanomalie zu vermarkten.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie und dem aktuellen Stand der Literatur ist das VELscope für den Routineeinsatz in der zahnärztlichen Praxis zum aktuellen Zeitpunkt nicht zu empfehlen.

Vielversprechend könnten in Zukunft Studien zur Objektivierbarkeit der VELscope-Ergebnisse wie beispielsweise von Huang et al. (2017) sein (siehe 5.5) oder neue Ideen für einen erweiterten Einsatz des Gerätes, wie der Detektion der Grenzen dysplastischer oder maligner Läsionen (Elvers et al. 2014). Poh et al. (2016) führten bei 92 Patienten die chirurgische Entfernung des Tumors mit Unterstützung von Autofluoreszenz durch, bei der Kontrollgruppe von 64 Patienten wurde keine Autofluoreszenz genutzt. In der VFL-Gruppe konnte das Wiederauftreten eines Plattenepithelkarzinoms innerhalb von drei Jahren von 40,6 % auf 6,5 % reduziert werden. Die Studie belegt, dass der Nutzen von Fluoreszenz als Teil der chirurgischen

Diskussion

Entscheidung bei der Ausdehnung der Tumorgrenze die Rate des lokalen Rezidivs signifikant verbessern kann (Rashid und Warnakulasuriya 2014). Elvers et al. (2014) konnten feststellen, dass die Fläche, die mittels Autofluoreszenz detektiert wurde, 66 % größer ist als die klinisch sichtbare Fläche der Läsion.

6 Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. dent.

Titel: Klinische Evaluation eines Verfahrens zur
Autofluoreszenz-unterstützten Diagnostik von potentiell
malignen Veränderungen der Mundschleimhaut

eingereicht von: Maresa Baierlein

angefertigt an: Universitätszahnmedizin Leipzig
Sektion für Klinische und Experimentelle Orale Medizin an
der MKG-Chirurgie

betreut von: Univ.-Prof. Dr. med. dent. habil. Torsten W. Remmerbach

eingereicht: Dezember 2019

Die Prognose für Patienten mit oralem Plattenepithelkarzinom ist trotz Fortschritten bei multimodalen Behandlungskonzepten weiterhin schlecht. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag in Deutschland 2013/2014 bei 48 % für Männer und 59 % für Frauen (Robert Koch-Institut 2017). Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ist der Schlüssel zu einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Das VELscope-Gerät, das die Autofluoreszenz-Technologie nutzt und eine direkte Fluoreszenzvisualisierung der Mundhöhle ermöglicht, könnte ein nützliches Werkzeug für die frühe Erkennung von potentiell malignen Veränderungen und Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle sein.

Die Funktionsweise des VELscopes basiert auf der natürlichen Gewebefluoreszenz der Schleimhaut. Das VELscope emittiert blaues Licht mit einer Wellenlänge von 400-460 nm auf die Oberfläche der Mundschleimhaut. Dort regt das Licht natürliche, im Epithel und der Submukosa vorkommende, Fluorophoren, wie Kollagen, Elastin, Keratin, FAD und NADH, an (Rashid und

Warnakulasuriya 2014). Diese Moleküle emittieren wiederum die eintreffende Energie in Form von Fluoreszenz, welche über einen dichroitischen Filter im Gerät als grünes Licht für den Behandler sichtbar gemacht wird. In maligne verändertem Gewebe ändert sich die Zusammensetzung der Fluorophore und durch Absorption und Streuung auch das Fluoreszenzverhalten. Für den Behandler wird dies durch eine Abschwächung des grünen Lichtes und damit einer dunkel bis schwarz erscheinenden Schleimhaut im VELscope-Verfahren sichtbar gemacht (Pavlova et al. 2008).

In vorliegender Studie wurde der Nutzen des VELscope-Gerätes in einer selektierten Patientengruppe überprüft und dafür die Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit (z. B. Sensitivität und Spezifität) für unterschiedliche Veränderungen der Schleimhaut bestimmt. Weiterhin sollte untersucht werden, ob unterschiedliche Lokalisationen der Veränderung eine Rolle bei der Treffsicherheit der Methode spielen. Außerdem sollte evaluiert werden, ob der unter dem VELscope sichtbare Fluoreszenzverlust quantifiziert werden und ob eine entsprechende Klassifizierung eine bessere Interpretation der Ergebnisse ergeben könnte.

Dafür wurden 133 Patienten der Sprechstunde für potentiell maligne Veränderungen der Sektion für klinische und experimentelle Orale Medizin der Universitätszahnmedizin Leipzig zwischen Februar 2014 und Juli 2015 in die Studie einbezogen. Alle Patienten wurden unter weißem Licht und mit Hilfe des VELscope-Gerätes untersucht, wobei alle auffälligen Läsionen erfasst wurden. Der Fluoreszenzverlust wurde, je nach Intensität, in die Stufen „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt. Auffällige Mundschleimhautveränderungen wurden bei klinisch unklarer Dignität durch eine zytologische Untersuchung weiter abgeklärt. Bei Verdacht auf Malignität oder bei Vorliegen einer suspekten Bürstenbiopsie wurde eine Skalpellbiopsie entnommen. Alle klinisch zweifelsfrei gutartigen Veränderungen wurden über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren klinisch nachkontrolliert.

Bei 129 (97 %) Patienten wurden insgesamt 246 Veränderungen an der Mundschleimhaut unter weißem Licht festgestellt. Am häufigsten wurde mit 111 Läsionen (45,1 %) ein Lichen, mit 35 Läsionen (14,2 %) eine chronische Entzündung und mit 32 Läsionen (13,0 %) eine Leukoplakie festgestellt. An

drei Arealen wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert. Während der Untersuchung mittels Autofluoreszenz konnten bei 112 Probanden (84,2 %) 194 Areale mit Fluoreszenzverlust detektiert werden. Insgesamt wurden 61 Bürstenbiopsien und 14 chirurgische Biopsien entnommen.

Das VELscope-Gerät zeigt bei der Erkennung eines Plattenepithelkarzinoms eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 76 %. Für die Erkennung einer Leukoplakie liegen Werte von 54 % für die Sensitivität und 77 % für die Spezifität vor. Die Sensitivität für potentiell maligne Veränderungen liegt bei 77 % und die Spezifität bei 87 %. Die Ergebnisse für die Erkennung einer Dysplasie sind 79 % für die Sensitivität und 33 % für die Spezifität bei einer Gesamtzahl von 35 festgestellten Dysplasien der histopathologischen und zytologischen Ergebnisse.

Bei der abgestuften Einschätzung wurde der Fluoreszenzverlust ‚mild‘ als negatives Ergebnis gewertet. Dabei sinkt die Sensitivität für das Erkennen eines Plattenepithelkarzinoms auf 66,7 % und die Spezifität steigt auf 85,7 %. Wenn nur die Stufe ‚schwer‘ als positives Ergebnis gewertet wird, sinkt die Sensitivität auf 33,3 % und die Spezifität steigt auf 96,6 %. Ähnlich verändern sich die Werte der Sensitivität und Spezifität für das Erkennen von dysplastischen Veränderungen auf 51,4 % beziehungsweise 63,6 %, wenn ein ‚milder‘ Fluoreszenzverlust als negativ gewertet wird, und auf 20,0 % beziehungsweise 81,8 %, wenn nur der ‚schwere‘ Fluoreszenzverlust als positiv gewichtet wird.

Die nicht unerhebliche Anzahl falsch-positiver VELscope-Befunde und die damit verbundenen niedrigen Werte für die Spezifität wurden nicht nur in vorliegender Arbeit, sondern auch in weiteren Studien belegt und kritisiert (Koch et al. 2011; McNamara et al. 2012; Rana et al. 2012; Hanken et al. 2013; Scheer et al. 2011; Awan et al. 2011a; Farah et al. 2012). Besonders erythematöse und ulzerierende Läsionen gehen mit einem erhöhten Fluoreszenzverlust einher. Dies kann durch einen erhöhten subepithelialen Blutfluss und eine veränderte metabolische Aktivität in entzündeter Mukosa erklärt werden (Veld et al. 2004). Die erhöhte Konzentration von Chromophoren des Hämoglobins führt zu einer verstärkten Lichtabsorption und somit zu einem Fluoreszenzverlust (Pavlova et al. 2008; Rashid und

Warnakulasuriya 2014; Betz et al. 1999). So kann auch die niedrige Sensitivität im Bereich des Mundbodens durch die bereits erhöhte Anzahl an Gefäßen in benigner Mukosa erklärt werden (Scheer et al. 2011).

Die Einstufung der ‚milden‘ Fluoreszenzverluste als negativ würde die Sensitivität stark verringern und kann somit keine Möglichkeit der Reduktion von falsch-positiven Befunden darstellen. Außerdem ist die Bewertung einer Läsion mittels VELscope abhängig vom Untersucher und dessen Erfahrung und somit subjektiv (Hanken et al. 2013; Farah et al. 2012; Paderni et al. 2011). Eine Studie von Huang et al. (2017) mit Werten für die Sensitivität von 97,0 % und für die Spezifität von 92,3 % lässt hoffen, dass das Problem der Subjektivität in Zukunft über die Nachschaltung einer PC-gesteuerten Einschätzung der Fluoreszenzveränderungen gelöst werden könnte.

Obwohl das VELscope ein schnelles und nicht-invasives Routinescreening ermöglicht, kann die Verwendung des Gerätes auf Grund der vorliegenden Studie und des aktuellen Standes der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht für den Routineeinsatz in der zahnärztlichen Praxis empfohlen werden. Das große Defizit der Methode ist die niedrige Spezifität und schwierige Interpretation, die zu einer erhöhten Rate von unnötigen Überweisungen und somit zu vermeidbarem Stress für den Patienten und erhöhten finanziellen Kosten führen würde (Bhatia et al. 2014; McNamara et. al. 2012; Scheer et al. 2011).

Weitere Studien an einem unselektierten Patientenkollektiv, wie es in einer zahnärztlichen Praxis vorkommt, und weitergehende Studien zur objektiven Quantifizierung der Fluoreszenzverluste (z. B. computergestützte Bildanalyse-Systeme) werden dringend benötigt, um die Wertigkeit des VELscope-Systems in der täglichen klinischen Routine besser beurteilen zu können.

7 Literaturverzeichnis

Alaizari, N. A.; Al-Maweri, S. A.; Al-Shamiri, H. M.; Tarakji, B.; Shugaa-Addin, B. (2016): Hepatitis C virus infections in oral lichen planus. A systematic review and meta-analysis. In: *Australian dental journal* 61 (3), S. 282–287. DOI: 10.1111/adj.12382.

Alaizari, Nader A.; Sperandio, Marcelo; Odell, Edward W.; Peruzzo, Daiane; Al-Maweri, Sadeq A. (2018): Meta-analysis of the predictive value of DNA aneuploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 47 (2), S. 97–103. DOI: 10.1111/jop.12603.

Albert, Friederike (2008): Der Einfluss von Risikofaktoren auf die orale Lokalisation von Plattenepithelkarzinomen. Würzburg, Univ., Diss., 2008.

Alpaslan, Cansu; Alpaslan, Gokhan; Yilmaz, Bugra; Hasanoglu, Neda; Kalender, Bercem (2013): OP124: The role of direct fluorescence visualization for screening of oral cancer in dental patients and its impact on raising awareness. In: *Oral Oncology*, S. S52-S52.

Awan, K. H.; Morgan, P. R.; Warnakulasuriya, S. (2011a): Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. In: *Oral Oncol.* 47 (4), S. 274–277. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.001.

Awan, K. H.; Morgan, P. R.; Warnakulasuriya, S. (2011b): Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. In: *J. Oral Pathol. Med.* 40 (7), S. 541–544. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2011.01048.x.

Axéll, T.; Pindborg, J. J.; Smith, C. J.; van der Waal, I. (1996): Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the*

International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 25 (2), S. 49–54.

Balakirski, G.; Hölzle, F.; Megahed, M. (2014): Plattenepithelkarzinom als das häufigste Mundhöhlenkarzinom. Diagnostik und Therapie. In: *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 65 (5), S. 390–392.

Balevi, Ben (2007): Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? In: *Journal (Canadian Dental Association)* (7), S. 603–606.

Betz, C. S.; Mehlmann, M.; Rick, K.; Stepp, H.; Grevers, G.; Baumgartner, R.; Leunig, A. (1999): Autofluorescence imaging and spectroscopy of normal and malignant mucosa in patients with head and neck cancer. In: *Lasers in surgery and medicine* 25 (4), S. 323–334.

Bhatia, Nirav; Lalla, Yastira; Vu, An N.; Farah, Camile S. (2013): Advances in optical adjunctive AIDS for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. In: *International journal of dentistry* 2013, S. 194029.

Bhatia, Nirav; Matias, Marie Anne T.; Farah, Camile S. (2014): Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: A prospective evaluation. In: *Oral Oncology* 50 (10), S. 1012–1019. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.002.

Bibbo, M.; Alenghat, E.; Bahr, G. F.; Bartels, P. H.; Dytch, H. E.; Herbst, A. L. et al. (1983): A quality-control procedure on cervical lesions for the comparison of cytology and histology. In: *The Journal of reproductive medicine* 28 (12), S. 811–822.

Blot, W. J.; McLaughlin, J. K.; Winn, D. M.; Austin, D. F.; Greenberg, R. S.; Preston-Martin, S. et al. (1988): Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. In: *Cancer research* 48 (11), S. 3282–3287.

Böcking, A.; Adler, C. P.; Common, H. H.; Hilgarth, M.; Granzen, B.; Auffermann, W. (1984): Algorithm for a DNA-cytophotometric diagnosis and grading of malignancy. In: *Analytical and quantitative cytology* 6 (1), S. 1–8.

Böcking, Alfred; Sproll, Christoph; Stöcklein, Nikolas; Naujoks, Christian; Depprich, Rita; Kübler, Norbert R.; Handschel, Jörg (2011): Role of brush biopsy and DNA cytometry for prevention, diagnosis, therapy, and followup care of oral cancer. In: *Journal of oncology* 2011, S. 875959. DOI: 10.1155/2011/875959.

Bravi, F.; Bosetti, C.; Filomeno, M.; Levi, F.; Garavello, W.; Galimberti, S. et al. (2013): Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. In: *British journal of cancer* 109 (11), S. 2904–2910. DOI: 10.1038/bjc.2013.667.

Bravi, Francesca; Polesel, Jerry; Garavello, Werner; Serraino, Diego; Negri, Eva; Franchin, Gianni et al. (2017): Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and head and neck cancers risk. In: *Oral Oncol.* 64, S. 59–64. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.11.012.

Brennan, Michael (2007): Management of oral epithelial dysplasia. A review. United States: Mosby, Inc.

Burian, Egon; Schulz, Caterina; Probst, Florian; Palla, Benjamin; Tröltzsch, Matthias; Maglittero, Fabio et al. (2017): Fluorescence based characterization of early oral squamous cell carcinoma using the Visually Enhanced Light Scope technique. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 45 (9), S. 1526–1530, zuletzt geprüft am 30.10.2017.

Buser, Daniel; Altermatt, Hans Jörg; Bornstein, Michael; Stauffer, Edouard Jean; Lüönd-Valeskeviciute, Ingrida (2006): In einer Stomatologiesprechstunde diagnostizierte Mundschleimhautveränderungen. Eine Untersuchung klinisch-histopathologischer Befunde aus dem Jahre 2003. DOI: 10.7892/boris.20017.

Cardesa, A.; Remmele, W.; Klöppel, G.; Mentzel, T.; Kreipe, H. H.; Rudolph, P.; Sloatweg, P. (2008): Pathologie: Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=IBJSDIxrSUUC>.

Carrozzo, M.; Di Francia Celle, P.; Gandolfo, S.; Carbone, M.; Conrotto, D.; Fasano, M. E. et al. (2001): Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian

patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. In: *The British journal of dermatology* 144 (4), S. 803–808.

Cruz, I.; Napier, S. S.; van der Waal, I.; Snijders, P. J. F.; Walboomers, J. M. M.; Lamey, P. J. et al. (2002): Suprabasal p53 immunoeexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. In: *Journal of clinical pathology* 55 (2), S. 98–104.

Downer, Martin C.; Moles, David R.; Palmer, Stephen; Speight, Paul M. (2004): A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. In: *Oral Oncology* 40 (3), S. 264–273.

Drezek, R.; Brookner, C.; Pavlova, I.; Boiko, I.; Malpica, A.; Lotan, R. et al. (2001): Autofluorescence microscopy of fresh cervical-tissue sections reveals alterations in tissue biochemistry with dysplasia. In: *Photochemistry and photobiology* 73 (6), S. 636–641.

Driemel, O.; Kunkel, M.; Hullmann, M.; Kleinsasser, N.; Staudenmaier, R.; Müller-Richter, U. et al. (2008): Wertigkeit der konventionellen oralen Bürstenbiopsie. In: *HNO* 56 (2), S. 205–210.

D'Souza, Gypsyamber; Kreimer, Aimee R.; Viscidi, Raphael; Pawlita, Michael; Fakhry, Carole; Koch, Wayne M. et al. (2007): Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. In: *The New England journal of medicine* 356 (19), S. 1944–1956. DOI: 10.1056/NEJMoa065497.

Edefonti, V.; Nicolussi, F.; Polesel, J.; Bravi, F.; Bosetti, C.; Garavello, W. et al. (2015): Nutrient-based dietary patterns and nasopharyngeal cancer. Evidence from an exploratory factor analysis. In: *British journal of cancer* 112 (3), S. 446–454. DOI: 10.1038/bjc.2014.611.

Eisen, D.; Carrozzo, M.; Bagan Sebastian, J-V; Thongprasom, K. (2005): Number V Oral lichen planus. Clinical features and management. In: *Oral diseases* 11 (6), S. 338–349. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01142.x.

Elvers, D.; Braunschweig, T.; Hilgers, R-D; Ghassemi, A.; Möhlhenrich, S. C.; Hölzle, F. et al. (2014): Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and

histopathology. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. DOI: 10.1016/j.bjoms.2014.11.004.

Epstein, Joel B.; Wan, Laura S.; Gorsky, Meir; Zhang, Lewei (2003): Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 96 (1), S. 32–37. DOI: 10.1016/S1079-2104(03)00161-6.

Farah, C. S.; McIntosh, L.; Georgiou, A.; McCullough, M. J. (2012): Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. In: *Head & neck* 34 (6), S. 856–862. DOI: 10.1002/hed.21834.

Garavello, Werner; Giordano, Laura; Bosetti, Cristina; Talamini, Renato; Negri, Eva; Tavani, Alessandra et al. (2008): Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. In: *European journal of nutrition* 47 (5), S. 280–284. DOI: 10.1007/s00394-008-0722-y.

Gómez, Iria; Seoane, Juan; Varela-Centelles, Pablo; Diz, Pedro; Takkouche, Bahi (2009): Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. In: *European journal of oral sciences* 117 (5), S. 541–546. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2009.00672.x.

Gonzalez-Moles, M. A.; Gil-Montoya, J. A.; Ruiz-Avila, I.; Bravo, M. (2017): Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? In: *J. Oral Pathol. Med.* 46 (2), S. 148–153. DOI: 10.1111/jop.12480.

Gonzalez-Moles, M. A.; Scully, C.; Gil-Montoya, J. A. (2008): Oral lichen planus. Controversies surrounding malignant transformation. In: *Oral diseases* 14 (3), S. 229–243. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01441.x.

Goodson, Michaela; Sloan, Philip; Thomson, Peter (2013): PP015: Interobserver agreement for velscope grading of normal and pathological oral mucosa. The 4th World Congress of the International Academy Of Oral Oncology (IAOO). In: *Oral Oncology* 49, Supplement 1, S. S98. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.258.

Güneri, P.; Epstein, J. B.; Kaya, A.; Veral, A.; Kazandı, A.; Boyacioglu, H. (2011): The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 40 (2), S. 155–161. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.10.022.

Gupta, Anurag; Singh, Mamta; Ibrahim, Rahela; Mehrotra, Ravi (2007): Utility of Toluidine Blue Staining and Brush Biopsy in Precancerous and Cancerous Oral Lesions. In: *Acta cytologica* 51 (5), S. 788–794. DOI: 10.1159/000325843.

Gupta, S.; Ghosh, S. (2017): Interventions for the management of oral lichen planus. A review of the conventional and novel therapies. In: *Oral diseases* 23 (8), S. 1029–1042. DOI: 10.1111/odi.12634.

Hanken, H.; Kraatz, J.; Smeets, R.; Heiland, M.; Assaf, A. T.; Blessmann, M. et al. (2013): The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope(TM)) - a single blinded clinical evaluation. In: *Head & face medicine* 9, S. 23. DOI: 10.1186/1746-160X-9-23.

Harris, D. M.; Werkhaven, J. (1987): Endogenous porphyrin fluorescence in tumors. In: *Lasers in surgery and medicine* 7 (6), S. 467–472.

Hertrampf, Katrin; Wenz, Hans-Jürgen; Koller, Michael; Wiltfang, Jörg (2012): Public awareness about prevention and early detection of oral cancer. A population-based study in Northern Germany. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40 (3), e82-6.

Holmstrup, Palle. Oral erythroplakia—What is it? *Oral Dis.* 2018;24:138–143. <https://doi.org/10.1111/odi.12709>

Hu, Shen; Arellano, Martha; Boonthung, Pinmanee; Wang, Jianghua; Zhou, Hui; Jiang, Jiang et al. (2008): Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. In: *Clin. Cancer Res.* 14 (19), S. 6246–6252.

Huang, Tze-Ta; Huang, Jehn-Shyun; Wang, Yen-Yun; Chen, Ken-Chung; Wong, Tung-Yiu; Chen, Yi-Chun et al. (2017): Novel quantitative analysis of autofluorescence images for oral cancer screening. In: *Oral Oncol.* 68, S. 20–26.

Huber, Michael A. (2009): Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. In: *Texas dental journal* 126 (6), S. 528–535.

Huff, Kevin; Stark, Paul C.; Solomon, Lynn W. (2009): Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. In: *General dentistry* 57 (1), S. 34–38.

Hullmann, M. M.; Reichert, T. E. (2011): Aktuelle Konzepte zur Früherkennung, Diagnostik und Therapie oraler Plattenepithelkarzinome. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 54 (9), S. 1083–1088.

Innos, Kaire; Padrik, Peeter; Valvere, Vahur; Aareleid, Tiiu (2015): Sex differences in cancer survival in Estonia: a population-based study. In: *BMC Cancer* 15, S. 72. DOI: 10.1186/s12885-015-1080-9.

James W. Little (1987): Oral medicine. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 63 (2), S. 261. DOI: 10.1016/0030-4220(87)90325-2.

Kawakita, Daisuke; Lee, Yuan-Chin Amy; Turati, Federica; Parpinel, Maria; Decarli, Adriano; Serraino, Diego et al. (2017): Dietary fiber intake and head and neck cancer risk. A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. In: *International journal of cancer* 141 (9), S. 1811–1821. DOI: 10.1002/ijc.30886.

Kessler, Peter; Grabenbauer, Gerhard; Leher, Anna; Bloch-Birkholz, Alexandra; Vairaktaris, Elephtherios; Neukam, Friedrich Wilhelm; Sauer, Rolf (2007): 5-Jahres-Uberlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit primären Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle: Vergleich von zwei Behandlungsstrategien in einer prospektiven Studie. In: *Strahlentherapie und Onkologie* 183 (4), S. 184–189.

Koch, Felix Peter; Kaemmerer, Peer W.; Biesterfeld, Stefan; Kunkel, Martin; Wagner, Wilfried (2011): Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions--a prospective, blinded clinical trial. In: *Clinical oral investigations* 15 (6), S. 975–982.

Kois, John C.; Truelove, Edmond (2006): Detecting oral cancer. A new technique and case reports. In: *Dentistry today* 25 (10), 94, 96-7.

Krasowska, Dorota; Pietrzak, Aldona; Surdacka, Agata; Tuszyńska-Bogucka, Violetta; Janowski, Konrad; Roliński, Jacek (2008): Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. In: *International journal of dermatology* 47 (11), S. 1126–1134. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03858.x.

Kreppel, Matthias; Backhaus, Dennis; Scheer, Martin; Nickering, Hans-Joachim; Zoeller, J. E.; Rothamel, Daniel (2014): Epitheliale Vorläuferläsionen. Differenzialdiagnostik, Entartungspotential und Therapie. In: *Oralchirurgie Journal* (14), S. 6–15.

Kreppel, Matthias; Drebber, Uta; Eich, Hans-Theodor; Dreiseidler, Timo; Zöller, Joachim E.; Müller, Rolf-Peter; Scheer, Martin (2011): Combined-modality treatment in advanced oral squamous cell carcinoma. Primary surgery followed by adjuvant concomitant radiochemotherapy. In: *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* 187 (9), S. 555–560.

Kujan, Omar; Khattab, Ammar; Oliver, Richard J.; Roberts, Stephen A.; Thakker, Nalin; Sloan, Philip (2007): Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia. An attempt to understand the sources of variation. In: *Oral Oncology* 43 (3), S. 224–231.

La Vecchia, C.; Tavani, A.; Franceschi, S.; Levi, F.; Corrao, G.; Negri, E. (1997): Epidemiology and prevention of oral cancer. In: *Oral Oncology* 33 (5), S. 302–312.

La Vecchia, Carlo; Lucchini, Franca; Negri, Eva; Levi, Fabio (2004): Trends in oral cancer mortality in Europe. In: *Oral Oncology* 40 (4), S. 433–439.

Landis, J. Richard; Koch, Gary G. (1977): The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. In: *Biometrics* 33 (1), S. 159. DOI: 10.2307/2529310.

Lane, Pierre M.; Gilhuly, Terence; Whitehead, Peter; Zeng, Haishan; Poh, Catherine F.; Ng, Samson et al. (2006): Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. In: *Journal of biomedical optics* 11 (2), S. 24006. DOI: 10.1117/1.2193157.

Li, Hong; Torabi, Sina J.; Yarbrough, Wendell G.; Mehra, Saral; Osborn, Heather A.; Judson, Benjamin (2018): Association of Human Papillomavirus Status at Head and Neck Carcinoma Subsites With Overall Survival. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0395.

Lingen, Mark W.; Abt, Elliot; Agrawal, Nishant; Chaturvedi, Anil K.; Cohen, Ezra; D'Souza, Gypsyamber et al. (2017): Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity. A report of the American Dental Association. In: *Journal of the American Dental Association (1939)* 148 (10), 712-727.e10. DOI: 10.1016/j.adaj.2017.07.032.

Lingen, Mark W.; Kalmar, John R.; Karrison, Theodore; Speight, Paul M. (2008): Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. In: *Oral Oncology* 44 (1), S. 10–22. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.06.011.

Macey, Richard; Walsh, Tanya; Brocklehurst, Paul; Kerr, Alexander R.; Liu, Joseph L. Y.; Lingen, Mark W. et al. (2015): Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (5), CD010276. DOI: 10.1002/14651858.CD010276.pub2.

Madathil, Sreenath Arekunnath; Rousseau, Marie-Claude; Wynant, Willy; Schlecht, Nicolas F.; Netuveli, Gopalakrishnan; Franco, Eduardo L.; Nicolau, Belinda (2016): Nonlinear association between betel quid chewing and oral cancer. Implications for prevention. In: *Oral Oncology* 60, S. 25–31. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.06.011.

Maraki, D.; Becker, J.; Boecking, A. (2004): Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. In: *Journal of Oral Pathology & Medicine* 33 (7), S. 398–404. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2004.0235.x.

Martin, Jack L.; Gottehrer, Neil; Zalesin, Harvey; Hoff, Paul T.; Shaw, Michael; Clarkson, James Hw et al. (2015): Evaluation of Salivary Transcriptome Markers for the Early Detection of Oral Squamous Cell Cancer in a Prospective Blinded Trial. In: *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)* 36 (5), S. 365–373.

Matsumoto, Kanako (2011): [Detection of potentially malignant and malignant lesions of oral cavity using autofluorescence visualization device]. In: *Kōkūbyō*

Gakkai zasshi. *The Journal of the Stomatological Society, Japan* 78 (2), S. 73–80.

McNamara, K. K.; Martin, B. D.; Evans, E. W.; Kalmar, JR (2012): The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 114 (5), S. 636–643. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.07.484.

Mehrotra, R. (2012): The role of cytology in oral lesions. A review of recent improvements. In: *Diagnostic cytopathology* 40 (1), S. 73–83. DOI: 10.1002/dc.21581.

Mehrotra, Ravi; Singh, Mamta; Thomas, Shaji; Nair, Preeti; Pandya, Shruti; Nigam, Niraj Shakti; Shukla, Pankaj (2010): A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. In: *Journal of the American Dental Association (1939)* 141 (2), S. 151–156.

Mignogna, M. D.; Lo Muzio, L.; Lo Russo, L.; Fedele, S.; Ruoppo, E.; Bucci, E. (2001): Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus. A 5-year experience. In: *Oral Oncology* 37 (3), S. 262–267.

Miyazaki, Masafumi; Sugawara, Eika; Yoshimura, Teruki; Yamazaki, Hiroshi; Kamataki, Tetsuya (2005): Mutagenic activation of betel quid-specific N-nitrosamines catalyzed by human cytochrome P450 coexpressed with NADPH-cytochrome P450 reductase in *Salmonella typhimurium* YG7108. In: *Mutation research* 581 (1-2), S. 165–171. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2004.12.002.

Motherby, H.; Nadjari, B.; Remmerbach, T.; Marcy, T.; Pomjanskaja, N.; Müller, W. et al. (1998): Static DNA cytometry as a diagnostic aid in effusion cytology. II. DNA aneuploidy for identification of neoplastic cells in equivocal effusions. In: *Analytical and quantitative cytology and histology* 20 (3), S. 162–168.

Nagi, R.; Reddy-Kantharaj, Y-B; Rakesh, N.; Janardhan-Reddy, S.; Sahu, S. (2016): Efficacy of light based detection systems for early detection of oral

cancer and oral potentially malignant disorders. Systematic review. In: *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 21 (4), e447-55.

Olms, Constanze; Remmerbach, Torsten W. (2017): Allergen-getriggerte lichenoidale Mundschleimhautläsionen. Diagnose und Therapie anhand eines Fallbeispiels. In: *Swiss dental journal* 127 (1), S. 27–37.

Olson, Meredith A.; Rogers, Roy S. 3rd; Bruce, Alison J. (2016): Oral lichen planus. In: *Clinics in dermatology* 34 (4), S. 495–504.

Onizawa, K.; Saginoya, H.; Furuya, Y.; Yoshida, H. (1996): Fluorescence photography as a diagnostic method for oral cancer. In: *Cancer letters* 108 (1), S. 61–66.

Onizawa, Kojiro; Okamura, Naomichi; Saginoya, Hideo; Yoshida, Hiroshi (2003): Characterization of autofluorescence in oral squamous cell carcinoma. In: *Oral Oncology* 39 (2), S. 150–156. DOI: 10.1016/S1368-8375(02)00036-2.

Onofre, M. A.; Sposto, M. R.; Navarro, C. M. (2001): Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 91 (5), S. 535–540.

Paderni, C.; Compilato, D.; Carinci, F.; Nardi, G.; Rodolico, V.; Lo Muzio, L. et al. (2011): Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. In: *International journal of immunopathology and pharmacology* 24 (2 Suppl), S. 121–128.

Pavlova, Ina; Williams, Michelle; El-Naggar, Adel; Richards-Kortum, Rebecca; Gillenwater, Ann (2008): Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue. In: *Clin. Cancer Res.* 14 (8), S. 2396–2404. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1609.

Poh, Catherine F.; Anderson, Donald W.; Durham, J. Scott; Chen, Jiahua; Berean, Kenneth W.; MacAulay, Calum E.; Rosin, Miriam P. (2016): Fluorescence Visualization-Guided Surgery for Early-Stage Oral Cancer. In:

JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 142 (3), S. 209–216. DOI: 10.1001/jamaoto.2015.3211.

Poh, Catherine F.; Ng, Samson P.; Williams, P. Michele; Zhang, Lewei; Laronde, Denise M.; Lane, Pierre et al. (2007): Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. In: *Head & neck* 29 (1), S. 71–76. DOI: 10.1002/hed.20468.

Rana, Majeed; Zapf, Antonia; Kuehle, Marco; Gellrich, Nils-Claudius; Eckardt, André M. (2012): Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. In: *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 21 (5), S. 460–466.

Rashid, A.; Warnakulasuriya, S. (2014): The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. DOI: 10.1111/jop.12218.

Reibel J, Gale N, Hille J, et al. World Health Organization Classification of Tumors Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) IARC Press, 2017

Reichardt, Theresia; Remmerbach, Torsten (2016): Tumoren in der Mundhöhle – zahnärztliche Aspekte der Früherkennung. In: *Zahnmedizin up2date* 10 (01), S. 67–83. DOI: 10.1055/s-0041-107280.

Reichart, Peter A. (2000): Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. In: *Community Dentistry & Oral Epidemiology* 28 (5), S. 390.

Reinhold, Andre: bro_velscope_VX_de.pdf. Online verfügbar unter http://mectron.de/fileadmin/user_upload/dental/deutsch/pdf/product_brochures/de_bro_velscope_VX_de_web.pdf, zuletzt geprüft am 27.04.2016.

Remmerbach, T. W. : Hot Topic: Mundschleimhauterkrankungen. MKG Update 2018, In: *Handbuch der MKG 2018*

Remmerbach, T. W.: Potenziell maligne Veränderungen der Mundschleimhaut. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 2012, S. 649–656, zuletzt geprüft am 04.03.2016.

Remmerbach, Torsten W.; Hemprich, Alexander; Böcking, Alfred (2007): Minimalinvasive Bürstenbiopsie. Innovative Methode zur Früherkennung oraler Plattenepithelkarzinome. In: *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin* 117 (9), S. 926–940.

Richards, Derek (2010): Does toluidine blue detect more oral cancer? In: *Evidence-based dentistry* 11 (4), S. 104–105. DOI: 10.1038/sj.ebd.6400752.

Robert Koch Institut (2017): Krebs in Deutschland 2013/14. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 11. Ausgabe.

Roopashree, M. R.; Gondhalekar, Rajesh V.; Shashikanth, M. C.; George, Jiji; Thippeswamy, S. H.; Shukla, Abhilasha (2010): Pathogenesis of oral lichen planus--a review. In: *J. Oral Pathol. Med.* 39 (10), S. 729–734. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2010.00946.x.

Saito, T.; Sugiura, C.; Hirai, A.; Notani, K.; Totsuka, Y.; Shindoh, M.; Fukuda, H. (2001): Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia. With respect to treatment modality. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 30 (1), S. 49–53.

Sawaya, G. F.; Brown, A. D.; Washington, A. E.; Garber, A. M. (2001): Clinical practice. Current approaches to cervical-cancer screening. In: *The New England journal of medicine* 344 (21), S. 1603–1607. DOI: 10.1056/NEJM200105243442107.

Scheer, Martin; Neugebauer, Joerg; Derman, Ali; Fuss, Julianne; Drebber, Uta; Zoeller, Joachim E. (2011): Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 111 (5), S. 568–577. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.12.010.

Scheifele, Christian; Schmidt-Westhausen, Andrea-Maria; Dietrich, Thomas; Reichart, Peter A. (2004): The sensitivity and specificity of the OralCDx technique. Evaluation of 103 cases. In: *Oral Oncology* 40 (8), S. 824–828.

Sciubba, J. J. (2001): Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. In: *American journal of clinical dermatology* 2 (4), S. 239–251.

Scully, C.; Bagan, Jv (2009): Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. In: *Oral diseases* 15 (6), S. 388–399. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2009.01563.x.

Seitz, Helmut K.; Cho, Chin Hin (2009): Contribution of alcohol and tobacco use in gastrointestinal cancer development. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 472, S. 217–241. DOI: 10.1007/978-1-60327-492-0_9.

Shengyuan, Liu; Songpo, Yao; Wen, Wei; Wenjing, Tian; Haitao, Zhang; Binyou, Wang (2009): Hepatitis C virus and lichen planus. A reciprocal association determined by a meta-analysis. In: *Archives of dermatology* 145 (9), S. 1040–1047. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.200.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Todesursachen nach Krankheitsarten 2015.

Su, W. W-Y; Yen, A. M-F; Chiu, S. Y-H; Chen, T. H-H (2010): A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. In: *Journal of dental research* 89 (9), S. 933–937. DOI: 10.1177/0022034510373763.

Ujaoney, Shweta; Motwani, Mukta B.; Degwekar, Shirish; Wadhwan, Vijay; Zade, Prajakta; Chaudhary, Minal et al. (2012): Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions. A cross-sectional study. In: *BMC clinical pathology* 12, S. 1–6.

van der Meij, E. H.; Reibel, J.; Slootweg, P. J.; van der Wal, J. E.; Jong, W. F. de; van der Waal, I. (1999): Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. In: *J. Oral Pathol. Med.* 28 (6), S. 274–277.

Veld, Diana C. G. de; Skurichina, Marina; Witjes, Max J. H.; Duin, Robert P. W.; Sterenborg, Dick J. C. M.; Star, Willem M.; Roodenburg, Jan L. N. (2003):

Autofluorescence characteristics of healthy oral mucosa at different anatomical sites. In: *Lasers in surgery and medicine* 32 (5), S. 367–376. DOI: 10.1002/lsm.10185.

Veld, Diana C. G. de; Sterenberg, Henricus J. C. M.; Roodenburg, Jan L. N.; Witjes, Max J. H. (2004): Effects of individual characteristics on healthy oral mucosa autofluorescence spectra. In: *Oral Oncology* 40 (8), S. 815–823. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2004.02.006.

Warnakulasuriya, K. A.; Johnson, N. W. (1996): Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. In: *J. Oral Pathol. Med.* 25 (3), S. 97–103.

Warnakulasuriya, S.; Johnson, Newell W.; van der Waal, I. (2007): Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. In: *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 36 (10), S. 575–580. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.

Warnakulasuriya, S.; Reibel, J.; Bouquot, J.; Dabelsteen, E. (2008): Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. In: *J. Oral Pathol. Med.* 37 (3), S. 127–133. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x.

Warnakulasuriya, Saman (2009): Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. In: *Oral Oncology* 45 (4-5), S. 309–316. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.

Warnakulasuriya, Saman (2018): Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*.

Yang, Y. L.; Ye, Y. M.; Li, F. M.; Li, Y. F.; Ma, P. Z. (1987): Characteristic autofluorescence for cancer diagnosis and its origin. In: *Lasers in surgery and medicine* 7 (6), S. 528–532.

Yanik, Elizabeth L.; Katki, Hormuzd A.; Silverberg, Michael J.; Manos, M. Michele; Engels, Eric A.; Chaturvedi, Anil K. (2015): Leukoplakia, Oral Cavity Cancer Risk, and Cancer Survival in the U.S. Elderly. In: *Cancer prevention*

research (Philadelphia, Pa.) 8 (9), S. 857–863. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0091.

Zhang, Lewei; Lubpairee, Tarinee; Laronde, Denise M.; Rosin, Miriam P. (2016): Should severe epithelial dysplasia be treated? In: *Oral Oncology* 60, S. 125–129. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.07.007.

8 Anlagen

8.1 Ergebnisse für Lokalisationen für b) und c)

Für b) moderater und schwerer VFL gelten als positiver VFL, milder VFL wird zu ‚kein VFL‘ gerechnet:

Alle Angaben in Prozent (%)

/: nicht ausreichend Werte zur Berechnung vorhanden

1. Plattenepithelkarzinom b)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	100	90,9
Pl.buccale	100	59,8
Zunge	0,0	91,7
Mundboden	/	96,2
Gingiva/Alveolarkamm	/	80,5
Vestibulum	/	94,7

2. Leukoplakie b)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	50,0	91,5
Pl.buccale	27,3	58,2
Zunge	10,0	91,9
Mundboden	0,0	96,2
Gingiva/Alveolarkamm	12,5	80,0
Vestibulum	100	95,5

3. Potentiell maligne Veränderung b)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	75,0	94,4
Pl.buccale	52,2	71,9
Zunge	29,2	96,3
Mundboden	20,0	97,6
Gingiva/Alveolarkamm	53,8	88,8
Vestibulum	55,6	98,4

4. Dysplasie b)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	33,3	66,7
Pl.buccale	61,9	53,3
Zunge	37,5	100
Mundboden	0,0	33,3
Gingiva/Alveolarkamm	/	50,0
Vestibulum	100	100

Für c) nur schwerer VFL gilt als positiver VFL, milder und moderater VFL gelten als ‚kein VFL‘

Alle Angaben in %; /: nicht ausreichend Werte zur Berechnung vorhanden

1. Plattenepithelkarzinom c)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	100	97,7
Pl.buccale	0,0	88,6
Zunge	0,0	99,2
Mundboden	/	97,7
Gingiva/Alveolarkamm	/	96,2
Vestibulum	/	99,2

2. Leukoplakie c)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	25,0	98,4
Pl.buccale	0,0	87,7
Zunge	0,0	99,2
Mundboden	0,0	97,7
Gingiva/Alveolarkamm	0,0	96,0
Vestibulum	0,0	99,2

3. Potentiell maligne Veränderung c)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	25,0	99,2
Pl.buccale	14,5	92,2
Zunge	0,0	99,1
Mundboden	10,0	98,4
Gingiva/Alveolarkamm	7,7	97,2
Vestibulum	0,0	99,2

4. Dysplasie c)

	Sensitivität	Spezifität
Gaumen	33,3	66,7
Pl.buccale	23,8	80,0
Zunge	12,5	100
Mundboden	0,0	66,7
Gingiva/Alveolarkamm	/	75,0
Vestibulum	/	/

8.2 Kreuztabellen

- a) Zusammenhang zwischen herausnehmbarem Zahnersatz und einem VFL

			herausnehmbarer Zahnersatz		Gesamt
			nicht vorhanden	vorhanden	
mind. 1 pos. Stelle mit Velscope	kein Fluoreszenzverlust	Anzahl	19	2	21
		Erwartete Anzahl	17,1	3,9	21,0
	mit Fluoreszenzverlust	Anzahl	89	23	112
		Erwartete Anzahl	90,9	21,1	112,0
Gesamt		Anzahl	108	25	133
		Erwartete Anzahl	108,0	25,0	133,0

Tabelle 13: Berechnung der erwartbaren VFL bei Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz, in Anzahl Probanden

8.3 Aufklärungsbogen für Patienten

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie „Autofluoreszenzdiagnostik mittels Velscope“

Zur einfachen und sicheren Diagnostik und Beurteilung von Mundschleimhautrekrankungen untersucht die *Sektion für Klinische und Experimentelle Orale Medizin* des Uniklinikums Leipzig Mundschleimhautveränderungen mittels zelleigener Autofluoreszenz (Selbstleuchten). Bei der Untersuchung wird in einem (abgedunkelten) Raum Ihre gesamte Mundschleimhaut durch das Velscope-Gerät betrachtet. Das Gerät projiziert blaues Licht mit einer Wellenlänge von 400-460 nm auf Ihr Mundhöhlengewebe und der Arzt kann nun Abweichungen von der normalen Autofluoreszenz erkennen. Gesundes Gewebe erscheint dem Untersucher als grünes Licht, wohingegen bösartige oder abnorme Läsionen dunkel oder schwarz erscheinen. Über eine an das Gerät angeschlossene Digitalkamera wird der aktuelle Zustand fotografiert.

Die Ergebnisse des Velscope-Verfahrens werden daraufhin mit denen der klassischen Untersuchungstechniken, Bürstenbiopsie oder der histologischen Untersuchung verglichen, um deren Genauigkeit zu bestimmen.

Hiermit erkläre ich, _____
(Name, Vorname des Patienten)

(Geburtsdatum des Patienten)

dass ich von Herrn/Frau/Prof./Dr. _____

darüber aufgeklärt worden bin, dass die Untersuchung medizinisch unbedenklich ist und die Untersuchungsergebnisse ausschließlich für Forschungszwecke verwendet werden.

Ich verstehe, dass meine Einwilligung zur Untersuchung freiwillig erfolgt und die Nichtteilnahme keinerlei Konsequenzen für mich hat. Die zahnärztliche Behandlung ist völlig unabhängig davon.

Bei auffälligen Befunden, die durch das Velscope entdeckt werden, bin ich einverstanden, dass eine Bürstenbiopsie durchgeführt wird. Im Zweifelsfall wird Ihnen die Entnahme einer Gewebeprobe empfohlen, über die wir Sie getrennt noch einmal aufklären.

Ich bin einverstanden, dass im Rahmen der Studie meine Daten (Name und Geburtsdatum) sowie Daten zur Behandlung und zum Krankheitsverlauf (z.B. Diagnose, Stadium der

Erkrankung) erhoben werden. Die genannten Daten sind zur Erreichung des oben genannten Studienziels notwendig und werden streng vertraulich behandelt. Zugriff auf meine Daten haben nur Mitarbeiter, die an der Studie mitwirken. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt. Bei der Veröffentlichung von Studienergebnissen wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Studie teilgenommen hat. Ein Bezug zu meiner Person kann nicht hergestellt werden.

Ich kann jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten verlangen. Ich habe das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen oder Daten löschen zu lassen. Außerdem kann ich jederzeit meine Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten widerrufen. Bei der Datenverarbeitung werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes eingehalten.

Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen. Diese wurden mir zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet werden.
2. Ich bin damit einverstanden, dass zuständigen Kontrollbehörden, im Rahmen ihrer gesetzlichen Befugnisse, Einsicht in meine Daten gewährt wird. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift des/der Patienten/Patientin)

(Ort, Datum)

(Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin)

8.4 Dokumentationsbogen

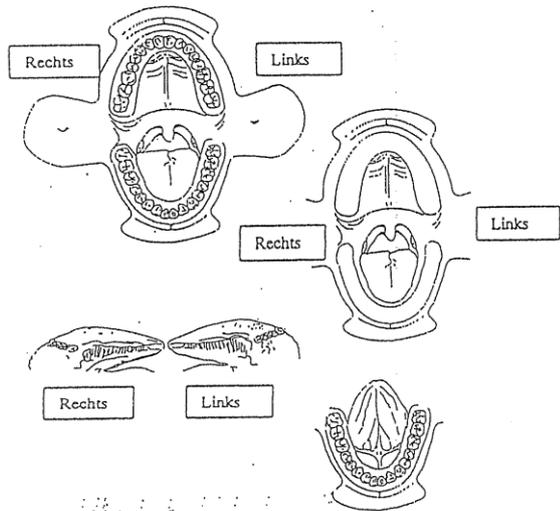
Dokumentationsbogen für VELscope Untersuchungen
Version 3 (24.06.2008)

Untersuchungsdatum: _____ Fotodokumentation: _____ Klinisch Velscope

Patientenaufkleber

Risikofaktoren:
 Nikotinabusus Zig/d _____ Alkoholabusus Gläser Wein, Bier, Schnaps/d _____
 Plattenepithelkarzinom vorbekannt? Ja Nein HPV- Infektion bekannt? Ja Nein

Befundmarkierung (klinisch erkennbare Läsion): _____ Beschreibung des VelScope Befundes: _____



Biopsie (bitte einzeichnen): _____ (Datum) _____ Bürstenbiopsie: _____ (Datum) _____
Ergebnis: Tu CIS Dys Normal Atypisch Positiv
 Grading: _____ Dysplasiegrad: _____

9 Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift