

Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut

Diagnostik, Therapie und Nachsorge anhand zweier Fallberichte

Sandro A. Halbritter¹, Peter Spieler², Michael M. Bornstein¹

¹ Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie, Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

² Institut für Pathologie/Abteilung für Zytodiagnostik, Kantonsspital St. Gallen

Schlüsselwörter: orale Präkanzerose, orale Leukoplakie, Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, Früherkennung, Primär- und Sekundärprävention

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Michael M. Bornstein
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
Tel. 031 632 25 82, Fax 031 632 98 84
E-Mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut wie orale Leukoplakien, Erythroplakien/ Erythroleukoplakien oder auch der orale Lichen planus erfordern eine Früherkennung und Langzeitkontrolle, um allfällige maligne Transformationen möglichst im Anfangsstadium zu erkennen. Anhand zweier Patientenfälle, die in der Stomatologiesprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern diagnostiziert, therapiert und nachkontrolliert wurden, soll die Bedeutung der Früherkennung und das Management von Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut aufgezeigt werden. Auch soll die Bedeutung von Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholabusus auf stomatologische Läsionen und deren Prognose aufgezeigt und diskutiert werden.

(Texte français voir page 741)

Einleitung

Die regelmässige und eingehende Untersuchung der Mundhöhlenschleimhäute in der zahnmedizinischen Praxis gewinnt immer mehr an Bedeutung. Zahnärzte und Dentalhygienikerinnen sehen in der Privatpraxis einen grossen Teil der schweizerischen

Bevölkerung und können bei der initialen Befundaufnahme oder anlässlich der Nachsorgeuntersuchungen unter idealen Umständen ein stomatologisches (opportunistisches) Screening ihrer Patienten durchführen (HARDT & SCHLENK 1991, REICHART 2000, BORNSTEIN et al. 2006a). Der Zahnarzt und sein Praxisteam tragen somit eine beträchtliche Verantwortung, was die Früherkennung und Prävention von malignen oder prämaligen Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut betrifft. Das stomatologische Screening kann die Morbidität und Mortalität infolge eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle durch Frühdiagnose und Therapie senken (HOROWITZ 2003). Dafür spricht auch, dass die Wahrscheinlichkeit der Entdeckung eines asymptomatischen Mundhöhlenkarzinoms im Frühstadium bei einer zahnärztlichen Kontrolluntersuchung deutlich höher ist als beim Hausarzt (HOLMES et al. 2003).

Präkanzeröse Läsionen der oralen Schleimhaut sind als morphologisch verändertes Gewebe zu verstehen, aus welchem Krebs häufiger entstehen kann als im normalen Gewebe (REICHART 2003). Zu diesen Veränderungen zählen die orale Leukoplakie

Oben: Exfoliative Zytologie einer Läsion am linken Zungenrand: Dysplastische Plattenepithelzellen mit starker Keratinisierung (Originalvergrösserung: $\times 400$, Papanicolaou-Färbung).

En haut: Cytologie exfoliative par brosse au bord gauche de la langue. Cellules épithéliales malpighiennes dysplastiques fortement kératinisées (grossissement original: 400 \times ; coloration de Papanicolaou).

Unten: Exzision der Läsion am linken Zungenrand: Demarkation der Ausdehnung mit dem CO₂-Laser.

En bas: Excision en totalité de la lésion au niveau du bord gauche de la langue: Démarcation de la lésion au laser CO₂.

mit ihren Unterformen (homogen und inhomogen) sowie die Erythroplakie. Die orale Leukoplakie wird als primär weisse Veränderung der Mundschleimhaut, die keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann, definiert (AXÉLL et al. 1996). Die orale Leukoplakie ist die wichtigste potenziell maligne Veränderung der Mundhöhle. Die Prävalenz liegt zwischen 1 und 5% (AXÉLL 1976, SALONEN et al. 1990, SCHEPMAN et al. 1996). Die maligne Entartung von Leukoplakien liegt zwischen 2,2 und 17,5% (SCIUBBA 1995). Inhomogene Leukoplakien scheinen ein höheres Entartungsrisiko zu haben als homogene (SILVERMAN et al. 1984). Bei Rauchern tritt die Leukoplakie sechs Mal häufiger auf als bei Nichtrauchern (BARIC et al. 1982). Es besteht auch eine klare Dosiswirkungsbeziehung zwischen dem Tabakkonsum (bzw. der konsumierten Menge) und der Prävalenz oraler Leukoplakien. Studien haben gezeigt, dass sich mit dem Stopp des Tabakkonsums die oralen Leukoplakien zurückbilden oder gar vollständig verschwinden können (GUPTA et al. 1995).

Die Erythroplakie wird (analog zur oralen Leukoplakie) als rote Veränderung der Mundschleimhaut beschrieben, die keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann (AXÉLL et al. 1996). Erythroplakien mit oder ohne weisse Komponenten (dann als Erythroleukoplakie bezeichnet) weisen in der Regel bereits initial auf eine schwere Epitheldysplasie oder gar ein Carcinoma in situ hin (SCIUBBA 1999). Bis zu 90% aller erythroplakischen Läsionen können nach histopathologischer Untersuchung einem Carcinoma in situ oder einem etablierten Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle zugeordnet werden (CASIGLIA & WOO 2001).

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Patienten mit Risikoläsionen der Mundhöhlenschleimhaut, einer oralen Leukoplakie und einem Plattenepithelkarzinom im Frühstadium, vorgestellt. Anhand dieser beiden Fallberichte wird die Diagnostik, Therapie und Nachsorge solcher High-Risk-Patienten in der Stomatologiesprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern aufgezeigt. Zudem sollen die Bedeutung der Früherkennung präkanzeröser und maligner Läsionen sowie die Bedeutung der Elimination vorhandener Risikofaktoren aufgezeigt und diskutiert werden.

Fallberichte

Im Jahr 2005 wurden die zwei im folgenden Bericht besprochenen männlichen Patienten im Alter von 35 und 52 Jahren in der Stomatologiesprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern aufgenommen und untersucht. Die Zuweisung erfolgte von Zahnärzten in der Privatpraxis, die bei beiden Patienten jeweils eine nicht abwischbare, weissliche Veränderung der Mundhöhlenschleimhaut beobachtet hatten und nun eine genauere Abklärung an einer Fachklinik wünschten. Beide Patienten waren Raucher.

Fall 1: Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle (T1 N0 M0/Stadium 1)

Der 52-jährige Patient wurde von seinem Privatzahnarzt zur weiteren Abklärung einer Schleimhautveränderung im linken Mundboden zugewiesen. Die Veränderung war dem behandelnden Zahnarzt erstmals vor zwei Monaten aufgefallen. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Läsion als harmlose Bissverletzung interpretiert. Als diese jedoch bei der nächsten Kontrolle unverändert persistierte, entschied sich der Zahnarzt zur weiteren Abklärung in unserer Stomatologiesprechstunde.

Der Patient ist von Beruf Koch und geht einmal pro Jahr zur Routineuntersuchung zu seinem Zahnarzt. Er gab an, täglich bis zu 60 Zigaretten (!) zu rauchen – und dies seit fünf Jahren. Vorher

waren es während 25 Jahren 40 Zigaretten täglich, was zusammen 65 kumulierte Packyears ergibt. Ausserdem bestand während 10 Jahren ein schwerer Äthylabusus. Der Patient lebt nun nach eigenen Angaben seit fünf Jahren abstinenz und hat keine weiteren medizinischen Probleme. Der seit fünf Jahren deutlich angestiegene Tabakkonsum wurde vom Patienten mit einer Ersatzreaktion für seinen früheren Alkoholkonsum erklärt. Zur Schleimhautläsion selbst konnte der Patient keine Angaben machen, da er bisher weder Schmerzen noch irgendwelche funktionellen Einschränkungen verspürt habe. Der extraorale Befund war unauffällig.

Intraoral imponierte am linken Mundboden eine weisslich-graue nicht abwischbare, nicht indurierte, leicht erhabene mit einem roten Randwall umgebene Schleimhautveränderung, welche eine Ausdehnung von etwa 1×1 cm hatte (Abb. 1). Weiter konnten im rechten und linken Planum buccale unter Zug verschwindende, weisslichgraue Veränderungen der Schleimhaut im Sinne eines Leuködems beobachtet werden. Die übrige Mundhöhlenschleimhaut war frei von Effloreszenzen. Der palpatorische Befund der regionalen Lymphknoten war unauffällig.

Der Patient wurde über die verdächtige Schleimhautveränderung aufgeklärt (Verdachtsdiagnose: orale Leukoplakie, Fragestellung nach etwaigen Dysplasiezeichen) und war einverstanden, die Läsion zur histopathologischen Diagnosesicherung noch in derselben Sitzung in toto exzidieren zu lassen. Die chirurgische Exzisionsbiopsie wurde darauf mit dem Skalpell unter Lokalanästhesie (Ubistesin® 4%, Articaini hydrochloridum, 3M ESPE AG, Seefeld, Deutschland) durchgeführt. Das Exzissat wurde in eine 4%-ige gepufferte Formalinlösung eingelegt und zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt.

Die histopathologische Untersuchung ergab ein mässig bis gut differenziertes, basaloides und stellenweise pigmentiertes Plattenepithelkarzinom in einer Dysplasiezone, welche teilweise das Ausmass eines Carcinomas in situ aufwies (Abb. 2, 3, 4). Im Bereich des Plattenepithels, der Lamina propria, der Speicheldrüsen inklusive der Speichelausführgängen konnten intraepitheliale Proliferationen von atypischen Epithelzellen, die in der Peripherie eine deutliche Palisadierung aufwiesen, gefunden werden. In diesen Proliferationszonen befanden sich zudem Keratinperlen (Abb. 3). Die übrigen Biopsieareale ohne Anteile eines Karzinoms zeigten eine Hyperplasie (Akanthose) des



Abb. 1 Klinischer Befund der nicht abwischbaren, zentral weisslich-grauen, peripher leicht geröteten, etwas erhabenen, 1×1 cm grossen Schleimhautveränderung am linken Mundboden.

Fig. 1 Aspect clinique d'une lésion de la muqueuse du plancher buccal gauche, ne s'effaçant pas à la pression, blanche grisâtre au centre, légèrement érythémateuse en périphérie, discrètement surélevée, mesurant 1×1 cm.

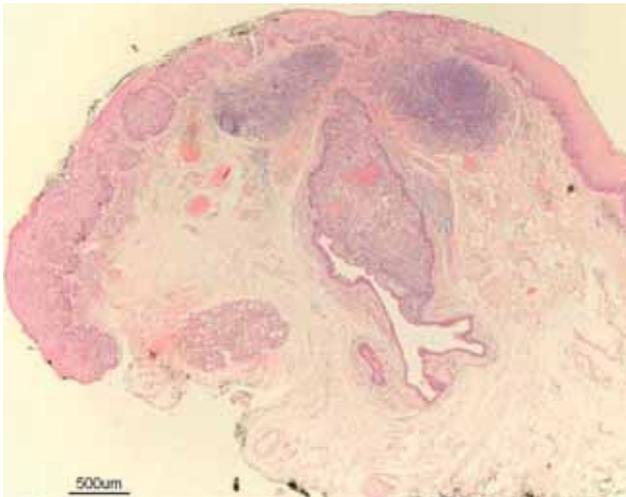


Abb. 2 Histopathologie des mässig bis gut differenzierten basaloïden Plattenepithelkarzinoms am linken Mundboden (Übersichtsbild): Im Bereich von plattenepithelialer Schleimhaut, Lamina propria und Speicheldrüsen, inklusive Speicheldrüsenausführungsgängen, finden sich intraepitheliale Proliferationen atypischer Epithelzellen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 2 Histopathologie du carcinome épidermoïde, variante basaloïde, moyennement à bien différencié du plancher buccal gauche (vue d'ensemble): prolifération de cellules épithéliales atypiques au niveau de l'épithélium malpighien non kératinisé, de la lamina propria et des glandes salivaires, y compris dans les canaux excréteurs de celles-ci (coloration: hématoxyline-éosine).

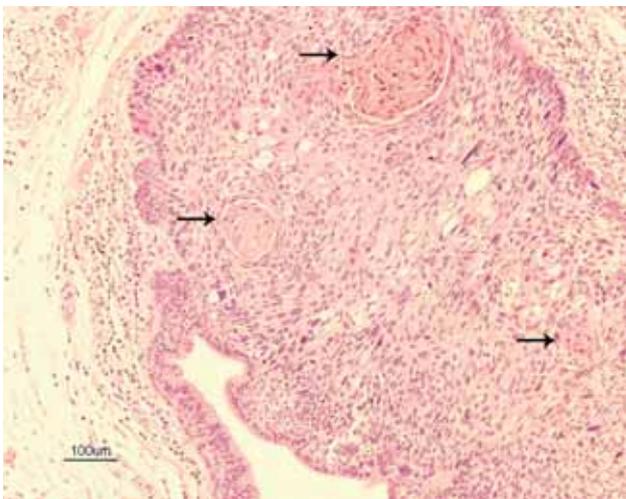


Abb. 3 Basaloïdes Plattenepithelkarzinom (Ausschnitt) mit typischen Keratinperlen (Pfeile). Deutlich ist die periphere Palisadierung der Basalzellen zu erkennen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 3 Carcinome épidermoïde, variante basaloïde (détail), avec présence typique de perles dyskératosiques (flèche). En périphérie, aspect nettement palissadique des cellules basaloïdes (coloration: hématoxyline-éosine).

Epithels mit einem deutlichen submukösen lymphozytären Infiltrat und einer intakten Basalmembran. Weiter wurden kleine mikroinvasive Karzinomanteile, welche sich randbildend im mesio-lateralen Bereich des Schnittpräparates befanden, beobachtet. Die tiefen chirurgischen Schnittflächen waren allesamt tumorfrei.

Im interdisziplinären Tumorboard wurde beschlossen, die befallene Region durch eine erneute, ausgedehntere Exzision zu

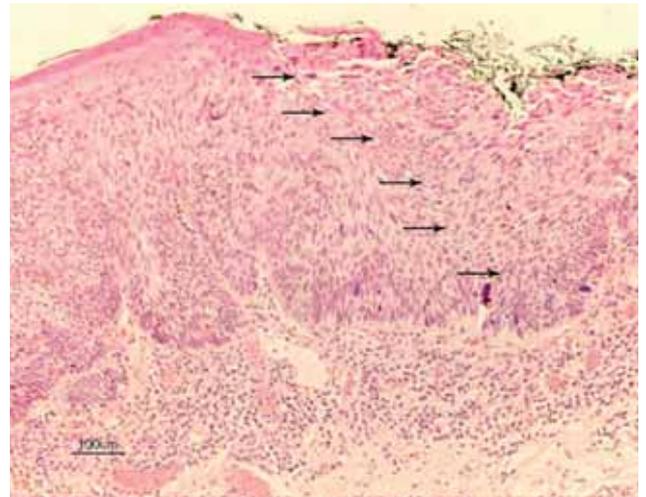


Abb. 4 Ausschnitt aus dem Plattenepithel (Hämatoxylin-Eosin-Färbung): Gut zu erkennen ist der Übergang einer mässigen Dysplasiezone in ein Carcinoma in situ (Pfeile).

Fig. 4 Epithélium malpighien non kératinisé (détail): on reconnaît bien la transition entre une zone de dysplasie modérée et un carcinome in situ (flèches; coloration: hématoxyline-éosine).

therapieren. Ansonsten fanden sich keine Anzeichen auf einen Befall der regionären Lymphknoten oder auch Fernmetastasen. Die Suche nach etwaigen Zweitkarzinomen im Bereiche der oberen und unteren Luftwege (Nasennebenhöhlen, Pharynx, Trachea, Lungen) verlief ergebnislos. Die Blutwerte und Lungenfunktion waren altersentsprechend gut. Das Thoraxröntgen wies einen unauffälligen Befund auf.

Die histopathologische Untersuchung der Nachexzision zeigte ein basaloïdes Carcinoma in situ mit einem subepithelialen Infiltrat. Das Exzizat war nirgends randbildend, d. h. die Veränderung reichte nirgends bis an die Exzizatbegrenzung.

Nach der initialen chirurgischen Tumortherapie wurde der Behandlungsschwerpunkt auf die Eliminierung beziehungsweise Reduktion der vorhandenen Noxen verlagert. Es wurde ausführlich über die Zusammenhänge des Tabakkonsums mit Allgemeinerkrankungen (Herz, Kreislauf, Lunge etc.) und dem spezifischen Einfluss auf die oralen Schleimhäute informiert. Zudem versuchten wir den Patienten zu einem Rauchstopp beziehungsweise zu einer deutlichen Reduktion der täglich konsumierten Zigarettenanzahl zu motivieren.

Die stomatologischen Nachkontrollen wurden in der initialen Phase nach Tumorexzision in einem 2-monatlichen Intervall durchgeführt. In den ersten beiden Kontrollsitzen präsentierten sich die Entnahmestelle am Mundboden links jeweils unverändert und stabil. Die Recall-Intervalle wurden daher auf 4-monatlich ausgedehnt. Der Patient konnte seinen Zigarettenkonsum zunehmend reduzieren und gab nach vier Monaten an, seine tägliche Zigarettenmenge auf zehn Stück heruntergeschraubt zu haben. Weiter erklärte er, nicht ganz ohne Zigaretten auskommen zu können, da die Zigarette immer noch quasi seine Versicherung zur weiteren Alkoholabstinenz sei. Zudem könne er nur durch das Rauchen den alltäglichen Stress in seinem Berufsleben als Koch verringern bzw. meistern.

Ein Jahr nach der Exzision des Karzinoms war der intraorale Befund immer noch reizlos und unverändert (Abb. 5). Der Patient wird nun alle 6 Monate zur stomatologischen Nachkontrolle an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie aufgeboten.



Abb. 5 Klinischer Befund der Exzisionsregion am linken Mundboden ein Jahr nach dem Eingriff. Es waren keine Rezidivzeichen zu erkennen.

Fig. 5 Aspect clinique de la zone d'excision du plancher buccal gauche une année après l'intervention. Il n'y a aucun signe de récurrence.



Abb. 6 Klinischer Befund der 4×1 cm grossen, weisslichen, nicht abwischbaren, mit einer inhomogenen und nodulären Oberfläche versehenen Schleimhautveränderung mit leichter peripherer Rötung am linken Zungenrand.

Fig. 6 Aspect clinique d'une lésion muqueuse située au niveau du bord gauche de la langue, mesurant 4×1 cm, blanchâtre, ne s'effaçant pas à la pression, de surface légèrement inhomogène et nodulaire, faiblement érythémateuse en périphérie.

Fall 2: orale Leukoplakie mit leichter Epitheldysplasie

Der zweite Patient ist 35 Jahre alt und von Beruf Servicetechniker. Er wurde ebenfalls von seinem Zahnarzt in der Privatpraxis an die Stomatologiesprechstunde zur Abklärung einer Mukosaveränderung am linken Zungenrand zugewiesen. Die veränderte Schleimhaut des Zungenrandes wurde vor einem Jahr beim Zahnarzt erstmals bemerkt und seitdem beobachtet. Der Patient gab an, ein bis zwei Liter Bier und 40 Zigaretten täglich seit 15 Jahren zu konsumieren (30 kumulierte Packyears). Allgemeinmedizinisch war der Patient ansonsten unauffällig. Der extraorale Befund zeigte keine pathologischen Befunde. Intraoral imponierte am linken Zungenrand eine 4×1 cm grosse, weissliche, nicht abwischbare, mit einer etwas inhomogenen und nodulären Oberfläche versehene Schleimhautveränderung mit einer peripheren Rötung (Abb. 6). Weiter konnte auf der Mukosa am Planum buccale beidseits ein grauweisslicher, auf Zug verschwindender Schleier beobachtet werden.

Nach der eingehenden klinischen Untersuchung erfolgte nach Rücksprache mit dem Patienten zunächst eine wenig invasive Rückenbiopsie (auch: Brush-Biopsie) zur exfoliativ-zytologischen Diagnostik. Die Abstriche wurden mit intraoralen Bürsten (Orca-Brush, Bürstenbiopsie-Set, Deutsche Gesellschaft für orale Diagnostika mbH, Leipzig, Deutschland) am linken Zungenrand entnommen. Die gewonnenen Zellen wurden auf Objektträger abgestreift und mit 10%-igem Alkoholspray fixiert. Die gebrauchten Bürsten wurden dann in einen separaten Behälter eingelegt (Preserv Cyt Solution, Thin Prep/Pap test, Cytoc. Corp., Boxborough, MA, USA). Die Präparate wurden an das Institut für Pathologie/Abteilung für Zytodiagnostik des Kantonsspitals St. Gallen geschickt.

Das zytologische Bild zeigte viele Plattenepithelzellen mit Parakeratosezeichen und Kerndysplasien (Abb. 7, 8, 9). Aufgrund dieser deutlich pathologischen Befunde wurde zusätzlich eine quantitative DNA-Analyse (DNA-Zytometrie) durchgeführt. Das DNA-Histogramm zeigte zwei klare aneuploide Stammlinien im S-Phasen und 5c-Bereich sowie drei Kerne mit einem DNA-Gehalt über 9c (Abb. 10). Infolge des hochgradig atypischen DNA-Verteilungsmusters konnte eine (mittlere bis schwere) Dysplasie bzw. gar Carcinoma in situ im betroffenen Schleimhautbereich nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund dieser Befunde wurde nach Rücksprache mit dem Patienten beschlossen, die Zungenläsion in toto zu exzidieren. Nach terminaler Anästhesie der Zunge links (Ubistesin® 4%, Articaini hydrochloridum, 3M ESPE AG, Seefeld, Deutschland), erfolgte die Exzision mit dem CO₂-Laser (Luxar LX-20, Novapulse Laser, OpusDent Ltd., Santa Clara, CA, USA) mit einer Wellenlänge von 10,6 µm und einer mittleren Leistung von 5 Watt im Superpuls-Modus (Pulsdauer 25 ms, 30 Pulse pro Sekunde) (Abb. 11, 12, 13). Das Exzissat wurde in eine 4%-ige gepufferte Formalinlösung eingelegt und an das Institut für Pathologie der

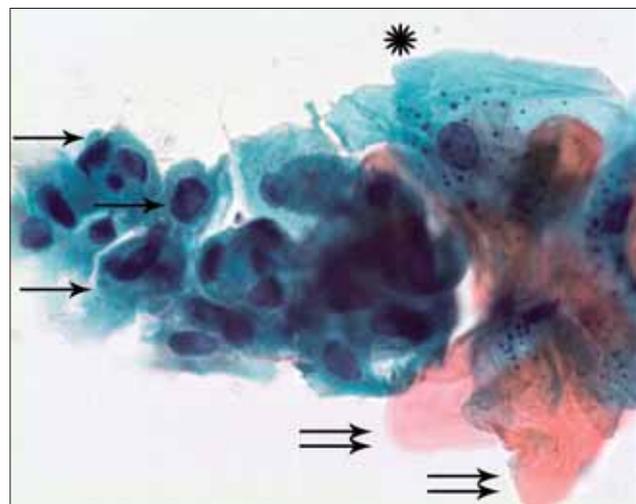


Abb. 7 Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem linken Zungenrand. Links im Bild befinden sich dysplastische unreife Plattenepithelzellen (Pfeil), rechts sind kernlose Plattenepithelschollen (Hyperkeratose) zu sehen (Doppelpfeil), oben rechts im Bild Keratohyalin granula in oberflächlichen Plattenepithelzellen (Stern) (Originalvergrösserung: ×400; Papanicolaou-Färbung).

Fig. 7 Cytologie exfoliative par brossage du bord gauche de la langue. À gauche de l'image, présence de cellules épithéliales malpighiennes immatures dysplastiques (flèche); à droite, on observe des amas de cellules épithéliales anucléées (hyperkératose, double flèche); en haut à droite, des granules de kératohyaline dans les cellules épithéliales superficielles (étoile) (grossissement original: 400×; coloration de Papanicolaou).

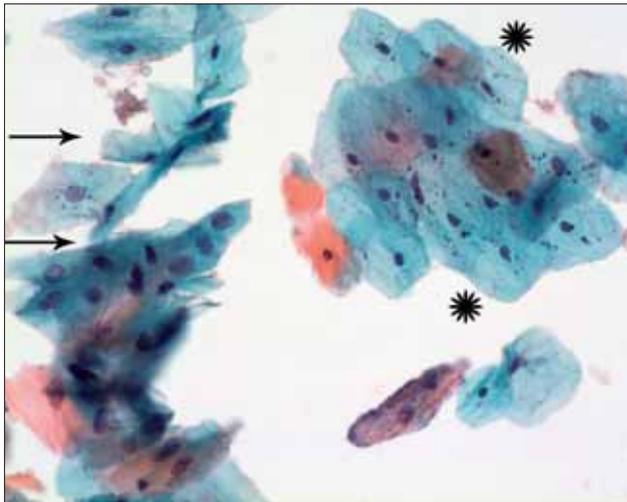


Abb. 8 Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem linken Zungenrand. Links im Bild befinden sich dysplastische unreife Plattenepithelzellen (Pfeil), rechts sind Keratohyalin granula in oberflächlichen Plattenepithelzellen zu sehen (Stern), (Originalvergrößerung: $\times 200$; Papanicolaou-Färbung).

Fig. 8 Cytologie exfoliative par brossage du bord gauche de la langue. A gauche de l'image, on observe des cellules épithéliales malpighiennes immatures dysplastiques (flèche), à droite, des granules de kératohyaline dans les cellules épithéliales superficielles (étoile) (grossissement original: $200\times$; coloration de Papanicolaou).



Abb. 9 Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem linken Zungenrand. Dysplastische Plattenepithelzellen mit starker Keratinisierung (Originalvergrößerung: $\times 400$; Papanicolaou-Färbung).

Fig. 9 Cytologie exfoliative par brossage du bord gauche de la langue. Cellules épithéliales malpighiennes dysplastiques fortement kératinisées (grossissement original: $400\times$; coloration de Papanicolaou).

Universität Bern gesandt. Auf die offene Wundregion wurde postoperativ eine Adhäsivpaste (Solcoseryl Dental Adhäsivpaste, Valeant Pharmaceuticals GmbH, Birsfelden, Schweiz) aufgetragen. Dem Patienten wurde empfohlen diese Wundpaste mehrmals täglich während zwei bis drei Wochen auf das Wundgebiet zu applizieren.

Das histopathologische Bild zeigte ein hyperkeratotisches Plattenepithel mit einer intakten Basalmembran, einem subepithelialen lymphozytären Infiltrat sowie kleine Herde mit leichten Dysplasien (Abb. 14). In der Dysplasiezone konnten vermehrt

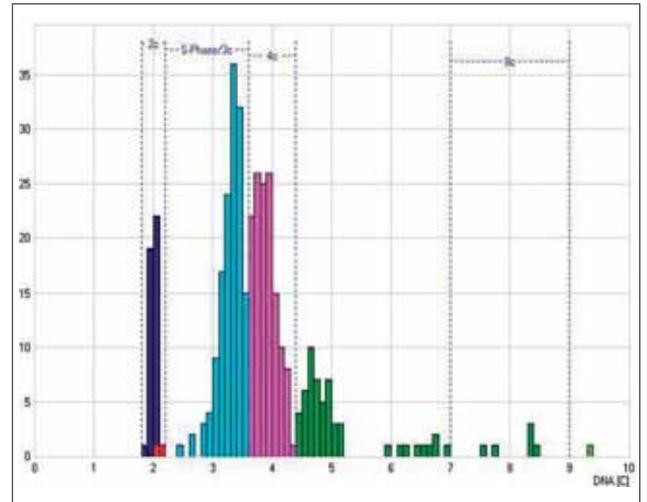


Abb. 10 Quantitative DNA-Analyse (statische DNA-Zytometrie). Deutlich zu erkennen sind zwei aneuploide Stammlinien im 3c- und 5c-Bereich. Zudem finden sich drei Kerne mit einem DNA-Gehalt über 9c (Feulgen-Färbung; Messung mit AutoCyte Quick DNA workstation, AutoCyte Inc., Burlington, USA).

Fig. 10 Analyse quantitative de l'ADN (cytométrie statique de l'ADN). On reconnaît clairement deux lignées aneuploïdes de cellules souches dans les domaines 3C et 5C. On trouve en outre trois noyaux avec un contenu en ADN de plus de 9C (coloration de Feulgen; mesure par AutoCyte Quick DNA workstation, AutoCyte Inc., Burlington, USA).



Abb. 11 Die Läsion wurde zunächst mit dem CO₂-Laser (Superpuls, 5 Watt) in ihrer Ausdehnung demarkiert.

Fig. 11 La lésion a tout d'abord été démarquée au laser CO₂ (Superpulse, 5 watts).

(atypische) Mitosefiguren nachgewiesen werden (Abb. 15). Alle Dysplasiezonen waren nicht randständig und deutlich von der Exzisatbegrenzung entfernt.

In den Kontrollsitzen nach der Leukoplakieentfernung zeigte sich eine gute sekundäre Wundheilung (Abb. 16). Der Patient wurde über die Risiken seines fortbestehenden Alkohol- und Tabakkonsums informiert und bei jeder Kontrollsitzen erneut motiviert, mit dem Rauchen und Trinken aufzuhören. Das stomatologische Recall wurde im ersten Jahr auf alle drei bis vier Monate festgelegt. In der Jahreskontrolle zeigten sich reizlose, rezidivfreie Verhältnisse (Abb. 17). Der Alkohol- und Tabakkonsum blieb jedoch unverändert. Der Patient wird nun alle sechs Monate zur stomatologischen Nachkontrolle an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie aufgebeten.



Abb. 12 Nach Fadenmarkierung mesial erfolgte die Exzision der leukoplakischen Veränderung mit dem Laser von anterior nach posterior. In der Tiefe reichte der Exzisionsrand bis zur Muskelschicht der Zunge (klinisch hier als längliche, fasrige Strukturen zu erkennen).

Fig. 12 Après marquage mésial par un fil, l'excision de la zone leukoplasiq ue a été réalisée au laser (d'avant en arrière). En profondeur, le bord de résection a atteint la couche musculaire de la langue (caractérisé cliniquement par des structures fibreuses longitudinales).



Abb. 13 Der linke Zungenrand nach vollständiger Läsionsentfernung: Es war keine Blutung aus der Wundoberfläche zu sehen, teilweise imponierte karbonisierte Gefäßstrukturen.

Fig. 13 Bord gauche de la langue après exérèse complète de la lésion: la surface de la plaie opératoire n'est pas hémorragique. On reconnaît des structures vasculaires carbonisées.

Diskussion

Der präventive Effekt des opportunistischen Screenings, durchgeführt von Zahnärzten und Ärzten, beruht auf der allfälligen Entdeckung einer nicht erwarteten Krankheit anlässlich einer Routineuntersuchung (REICHART 2000). Ein grosses Problem ist aber, dass Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinome im Frühstadium durch eine klinische Inspektion alleine nicht immer adäquat beurteilt werden können. Oft werden dadurch Risikoläsionen gar von einem geschulten Augen übersehen oder als harmlos interpretiert (SCIUBBA 1999). Um dies zu verhindern, benötigt man neben der reinen klinischen Beurteilung in der Regel bei verdächtigen Veränderungen auch eine histo- und/oder auch zytopathologische Untersuchung mit allfälliger DNA-Zytometrie.

Beim zweiten Fallbericht (orale Leukoplakie am linken Zungenrand) erfolgte zunächst eine zytopathologische Untersuchung

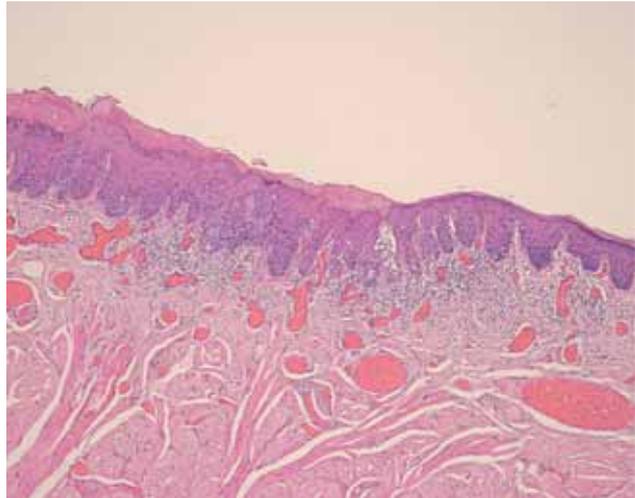


Abb. 14 Histopathologie der oralen Leukoplakie aus dem linken Zungenrand mit leichtgradiger Epitheldysplasie. Fokal betonte Epidermisierung und Hyperkeratose einer skelettmuskelhaltigen plattenepithelialen Schleimhaut mit kleinen Herden leichter Dysplasien. Das subepitheliale lymphozytäre Infiltrat sowie der subepitheliale Gefässplexus sind gut sichtbar (Originalvergrösserung: $\times 25$; Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 14 Histopathologie de la leucoplasie orale du bord gauche de la langue, avec dysplasie épithéliale légère. Kératinisation à prédominance focale et hyperkératose d'une muqueuse bordée d'un épithélium pavimenteux présentant de petits foyers de dysplasie légère, et contenant par ailleurs des fibres musculaires striées. L'infiltrat lymphocytaire ainsi que le plexus vasculaire subépithélial sont bien visibles. (Grossissement original: 25 \times ; coloration: hématoxyline-éosine).

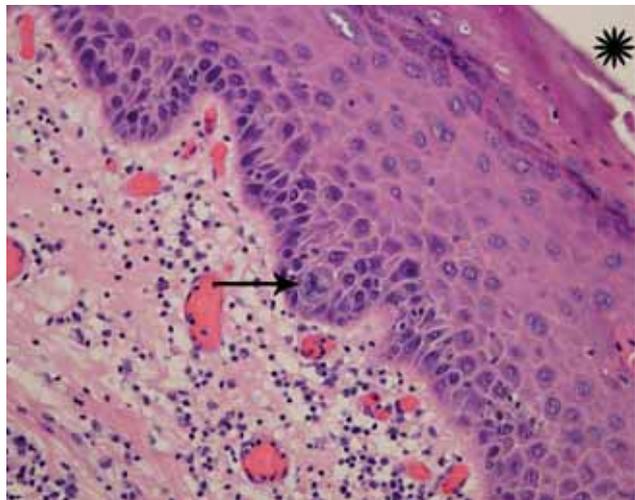


Abb. 15 Exzisiat aus dem linken Zungenrand. Leichte Dysplasiezone. Hyperkeratose gut sichtbar (Stern). Atypische Mitosefigur im Bereich der Basalzellen (Pfeil). Subepithelial imponiert eine fokal betonte chronische Entzündung (Originalvergrösserung: $\times 200$; Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 15 Biopsie excision au niveau du bord gauche de la langue. Zone de dysplasie légère. L'hyperkératose est bien visible (étoile). Mitose atypique au niveau des cellules basales (flèche). Inflammation chronique subépithéliale à prédominance focale (Grossissement original: 200 \times ; coloration: hématoxyline-éosine).

mit DNA-Zytometrie. Die exfoliative Zytologie ist heutzutage eine mögliche Ergänzung zur klassischen histopathologischen Untersuchung von oralem Gewebe (SCIUBBA 1999). Die Zellen



Abb. 16 Klinischer Befund der Entnahmestelle eine Woche nach Exzision mit dem CO₂-Laser. Ein gelblicher Fibrinbelag zeigte sich auf der Entnahmestelle.

Fig. 16 Status local une semaine après l'excision au laser CO₂. Le dépôt jaunâtre constitué de fibrine indique la zone de résection.



Abb. 17 Klinischer Befund des linken Zungenrandes ein Jahr nach der Exzision. Es sind keine Rezidivzeichen oder Vernarbungen zu erkennen.

Fig. 17 Status local du bord gauche de la langue une année après l'intervention. Pas de signes de récurrence ni de cicatrices.

werden dabei auf abnorme Morphologien und Keratinisierungen, welche charakteristisch für Dysplasien oder auch Karzinome sind, untersucht. Prinzipiell gleicht das Vorgehen der Methode von Papanicolaou, welche weltweit zur zytologischen Vorsorgeuntersuchung der Cervix uteri bei der Prävention bzw. Früherkennung eines Cervixkarzinoms gebräuchlich ist (WARNER & McCANCE 1989).

Ergänzend zur reinen zytologischen Untersuchung kann beim Vorliegen atypischer Zellmorphologien eine quantitative DNA-Analyse (DNA-Zytometrie) durchgeführt werden (REMMERBACH et al. 2004, MARAKI et al. 2004, MARAKI et al. 2006). Normal proliferierende Zellen zeigen im DNA-Histogramm einen Häufigkeitsgipfel bei 2c und 4c (sog. euploide Stammlinien-Polyploidie). Die Kriterien einer Aneuploidie sind folgende: Stammlinienwerte, deren Modalwerte um mehr als 10% vom 2c-Gehalt abweichen, sowie Zellen mit einem DNA-Gehalt grösser als 9c (BÖCKING et al. 1995, BÖCKING & MOTHERBY 1999). Die Anwesenheit aneuploider DNA ist ein international akzeptierter Marker für neoplastische Veränderungen (MARAKI et al. 2004): Die Prävalenz von messbarer DNA-Aneuploidie bei Plattenepithelkar-

zinomen ist sehr hoch, bei gutartigen Mundschleimhautveränderungen jedoch gleich null (REMMERBACH et al. 2004).

Die zur Früherkennung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle verwendete Methode der exfoliativen Zytologie kombiniert mit einer DNA-Zytometrie erreichte in klinischen Studien eine Sensitivität von mehr als 98,2% und eine Spezifität von über 97,4% (REMMERBACH et al. 2001, MARAKI et al. 2004) bei der Malignomerkennung. Zudem zeigen diese Arbeiten, dass die maligne Transformation eines Gewebes mit dieser Methode bis zu 15 Monate früher entdeckt werden kann als mittels der herkömmlichen histologischen Untersuchung alleine. Die DNA-Zytometrie könnte somit auch als prognostischer Marker gut geeignet sein. Dies scheint sich auch bei unserem zweiten Fallbericht zu zeigen. Während histopathologisch eine orale Leukoplakie mit leichter Dysplasie diagnostiziert wurde, konnten zytopathologisch sowie mittels DNA-Zytometrie bereits hochdysplastische, aneuploide Zellen detektiert werden. Dies könnte auf eine etwaige maligne Transformation der leukoplakischen Läsion in naher Zukunft hindeuten, im Sinne einer Epitheldysplasie mit hohem Progressionspotenzial.

Die Therapie der oralen Leukoplakie wird in der Literatur ganz unterschiedlich beschrieben: mittels klassischer chirurgischer Exzision (MINCER et al. 1972), mit Kryochirurgie (POSWILLO 1975), Laserchirurgie (BEN-BSSAT et al. 1978) oder durch Behandlungen mit Kortikosteroiden und/oder den Vitaminen A, C und E (SILVERMAN et al. 1963, KAUGARS et al. 1996). Während die Rezidivrate nach Skalpellexzision zwischen 10% und 34% liegt (PINDBORG et al. 1968, SILVERMAN et al. 1984), berichten Roodenburg und Mitarbeiter von einer Rezidivrate von 10% nach Therapie der Läsionen durch Ablation mit einem CO₂-Laser (ROODENBURG et al. 1991). Eine aktuelle Folgearbeit berichtet von einer konstant bleibenden Rezidivrate (11%) 10 Jahre nach Exzision (VAN DER HEM et al. 2005). Eine Arbeit aus Italien wies jedoch bei der Therapie oraler Leukoplakien mit dem CO₂-Laser eine Rezidivrate von 20,6% auf (CHIESA et al. 1990). Lodi und Mitarbeiter berichteten in seiner systematischen Übersichtsarbeit aller Behandlungsmöglichkeiten oraler Leukoplakien, dass keine der erwähnten Methoden ein Rezidiv verhindern könne und dass sich somit der eigentliche Fokus immer noch auf eine engmaschige Nachsorge der Veränderungen richten sollte (LODI et al. 2002, LODI et al. 2006). Die Exzision der oralen Leukoplakie mit dem CO₂-Laser bei unserem Patienten verlief erfolgreich und blieb ohne Rezidiv – es muss aber festgehalten werden, dass die Nachkontrollperiode in unserem Fall bisher nur ein Jahr betrug.

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhlenschleimhaut zählt weltweit zu den zehn häufigsten Tumoren, wobei es im Mund gar über 90% aller Malignome ausmacht (GUPTA et al. 1996). Gerade das Mundhöhlenkarzinom kann sich in sehr vielfältigen Formen manifestieren. Im Frühstadium erscheint es oft als kleine, oft schmerzlose, harmlos aussehende Schleimhautveränderung, welche charakterisiert ist durch Erosion, Ulzeration, Erytheme oder auch eine Hyperkeratose (SCHMIDT-WESTHAUSEN 2002). Das Fehlen der Schmerzsymptomatik im Anfangsstadium führt häufig dazu, dass Malignome von den betroffenen Patienten lange unbemerkt bleiben. Auch darum werden über die Hälfte der Mundhöhlenkarzinome in einem bereits fortgeschrittenem Stadium (Stadium 3 und 4, d. h. Stadien mit einem Tumordurchmesser vom 4 cm und mehr bzw. mit einem regionären Lymphknotenbefall) diagnostiziert (SANKARANARAYANAN 1990, DE FARIA et al. 2003). Dies zeigt auch die Tatsache, dass etwa 30% der betroffenen Patienten in der Erstuntersuchung bereits Metastasen in den zervikalen Lymphknoten aufweisen (SHAH et al.

1990). Die Langzeitprognosen in diesen Stadien sind oft nicht gut und die Mortalität ist dementsprechend hoch – es wird von Fünfjahresüberlebensraten zwischen 20% bis 50% berichtet (MASHBERG & SAMIT 1995, SHAH & LYDIATT 1995, SWANGO 1996). Darüber hinaus weisen etwa 15% der Karzinompatienten weitere maligne Tumore (sogenannte Zweitumore) im Kiefergeichtsbereich auf (LIPPMAN & HONG 1989).

Die Entdeckung eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle im Frühstadium (Stadium 0 bis 2) trägt wesentlich zur Verbesserung der Überlebensrate der Patienten bei. Es wird bei einer Früherkennung von Fünfjahresüberlebensraten von 60% bis 80% berichtet (MASHBERG & SAMIT 1995, SWANGO 1996, SCIUBBA 1999). Das sogenannte opportunistische stomatologische Screening der oralen Schleimhäute bei jeder neuen Befundaufnahmen und jedem Recall von Patienten in der zahnmedizinischen Praxis scheint sehr geeignet, um über eine allfällige Früherkennung die Prognose des Mundhöhlenkrebses zu verbessern (WARNAKULASURIYA & JOHNSON 1996). Die American Cancer Society empfiehlt, ein solches Screening der Mundhöhlenschleimhaut bei Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren alle drei Jahre durchzuführen (MURPHY et al. 1995). Bei Patienten ab vierzig Jahren wird eine jährliche Untersuchung empfohlen. Risikopatienten wie starke Raucher und Alkoholiker sowie ältere Menschen erfordern sicherlich eine besondere Aufmerksamkeit durch ein gezieltes, häufiger durchgeführtes stomatologisches Screening (REICHART 2000).

Der Tabakkonsum in all seinen Formen sowie der Alkohol gelten als ursächliche Faktoren (Hauptfaktoren) bei der Entstehung präkanzeröser Läsionen und von Mundhöhlenkarzinomen (REICHART 2000). Laut Definition gilt Alkohol für die Gesundheit als Risiko, wenn der tägliche Konsum von 20 g reinem Alkohol überschritten wird. Dieser Grenzwert wird von 560 000 Schweizern täglich überschritten, davon sind 300 000 schwersüchtig, d. h. dieser Grenzwert wird um das Vielfache überboten (RIHSMIDDEL 2006). Studien bei Alkoholkranken belegen, dass über 80% dieser Patienten Raucher sind (NIQUILLE et al. 1993, HARRIS et al. 1996). Oft ist eine exzessive Steigerung des Tabakkonsums bei Abstinenz zu verzeichnen. Dies wird in der Regel ab dem 10. Abstinenztag beobachtet und wird als Suchtverlagerung verstanden (HÜTTNER et al. 1999). Dieses Verhalten konnte ebenfalls anamnestic beim ersten hier präsentierten Patientenbericht vorgefunden werden. Lag der Zigarettenkonsum des Patienten während seiner Alkoholsucht noch bei 40 Zigaretten pro Tag, stieg die Anzahl täglich konsumierter Zigaretten in der Abstinenz auf 60 (!).

Alkohol und Tabak agieren in der Entstehung des Mundhöhlenkarzinoms synergistisch, da die Permeabilität der Mundhöhlenschleimhaut durch den chronischen Alkoholkonsum/-kontakt erhöht wird und so die tabakassoziierten Kanzerogene in tiefere Gewebeschichten diffundieren können (SQUIER et al. 2003). In der Schweizer Bevölkerung sind 30,5% Raucher (SFA/ISPA 2004). In der Schweiz verursacht der Tabakkonsum, beziehungsweise dessen medizinische Folgeschäden, jährlich ca. 8000 Todesfälle. Dieser Wert liegt viel höher als beispielsweise die Summe der Todesfälle infolge von Verkehrsunfällen (jährlich etwa 600 Todesfälle). Die direkten Kosten, die durch die medizinische Behandlung rauchbedingter Krankheiten in der Schweiz entstehen, belaufen sich auf 1,2 Milliarden Franken pro Jahr (BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT 2001). Der Tabakabusus als Risikofaktor vieler oraler und systemischer Veränderungen darf somit in der zahnmedizinischen Praxis nicht übersehen werden (BORNSTEIN et al. 2006b).

Die Primärprävention besteht darin, Risikofaktoren wie den Tabak- und/oder Alkoholkonsum zu reduzieren. Ein bedeuten-

der Fokus in der Stomatologiesprechstunde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern richtet sich auf die Aufklärung über die jeweilig vorhandenen Risikofaktoren. Eine Rauchstopp-Kurzintervention wird bei allen Rauchern gemäss den Richtlinien des Projekts «Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis» des Nationalen Rauchstopp-Programms «Rauchen schadet – Let it be» durchgeführt (RAMSEIER et al. 2003, RAMSEIER et al. 2007).

Trotz steigenden Inzidenz- und Mortalitätsraten von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in den westlichen Ländern Europas (LA VECCHIA et al. 1997) wurde darüber bisher wenig in populären Zeitschriften oder Magazinen berichtet (WARNAKULASURIYA et al. 1999). Das fehlende Interesse und das mangelnde Bewusstsein in der Öffentlichkeit gaben gar Anlass dazu, das Mundhöhlenkarzinom als einen «vergessenen Tumor» bzw. eine «vergessene Erkrankung» zu bezeichnen (MESKIN 1994). Beide Patienten unseres Fallberichts sahen im initialen Anamnesegespräch keinen Zusammenhang zwischen ihren jeweiligen oralen Läsionen und dem Alkohol- und Tabakkonsum. Diverse Studien in Grossbritannien und den USA haben wiederholt aufgezeigt, dass nur etwa die Hälfte der Befragten jemals von einem Mundhöhlenkarzinom gehört hatten. Auf der einen Seite war den meisten Tabak als mögliches Kanzerogen (v. a. im Zusammenhang mit dem Lungenkarzinom) bekannt, aber der Zusammenhang mit Alkohol (Synergismus) vielen unbekannt (HOROWITZ et al. 1996, CANTO et al. 1998, WARNAKULASURIYA et al. 1999). Aktuelle Umfragen über Kenntnisse der Öffentlichkeit zum Thema «Mundhöhlenkarzinom» in Grossbritannien haben erfreulicherweise einen höheren «Bekanntheitsgrad» dieser Erkrankung gegenüber Befragungen von vor zehn Jahren aufzeigen können (WEST et al. 2006). In der Schweiz soll in Zukunft mit Bildern auf Zigarettenpackungen auf den Mundhöhlenkrebs hingewiesen werden (SYSTEMATISCHE SAMMLUNG DES BUNDESRECHTS 2004). Dies wird die Wahrnehmung und die Kenntnisse über orale Risikoläsionen und den Mundhöhlenkrebs in der breiten Öffentlichkeit der Schweiz hoffentlich zusätzlich verbessern.

Abstract

HALBRITTER S A, SPIELER P, BORNSTEIN M M: **Precancerous and high risk lesions of the oral mucosa – Diagnosis, therapy and follow-up in two cases** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 731–740 (2007)

Stomatologic lesions at risk to develop an oral squamous cell carcinoma (OSCC) such as oral leukoplakia, erythroplakia/erythroleukoplakia, or oral lichen planus, need an early detection, diagnosis and a long-term/lifelong follow-up to prevent malignant transformation. In the following report, two patients are presented with oral mucosal lesions, who were referred, diagnosed, treated, and underwent follow-up examinations at the Stomatology Service of the Department of Oral Surgery and Stomatology at the University of Bern. These two cases emphasize the importance of early detection and management of precancerous lesions or initial stages of OSCC. Additionally, risk factors, such as tobacco and alcohol consumption and their influence on stomatologic lesions and their prognosis, will be discussed.

Verdankungen

Die Autoren danken Dr. med. Edouard Stauffer, ehemaligem Abteilungsleiter am Institut für Pathologie der Universität Bern, für die histopathologischen Abbildungen.

Literaturverzeichnis

- AXÉLL T: A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 27: 1–103 (1976)
- AXÉLL T, PINDBORG J J, SMITH C J, VAN DER WAAL I: 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. *J Oral Pathol Med* 25: 49–54 (1996)
- BARIC J M, ALMAN J E, FELDMAN R S: Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 54: 424–429 (1982)
- BEN-BSSAT M, KAPLAN I, SHINDEL Y, EDLAN A: The CO₂ Laser in surgery of the tongue. *Brit J Plast Surg* 31: 155–156 (1978)
- BORNSTEIN M M, LÜÖND-VALESKEVICIUTE I, ALTERMATT H J, STAUFER E, BUSER D: In einer Stomatologiesprechstunde diagnostizierte Mundschleimhautveränderungen. Eine Untersuchung klinisch-histopathologischer Befunde aus dem Jahr 2003. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 468–475 (2006a)
- BORNSTEIN M M, KLINGLER K, SAXER U P, WALTER C, RAMSEIER C A: Tabakassoziierte Veränderungen der Mundhöhlenschleimhaut. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 1261–1274 (2006b)
- BÖCKING A, GIROUD F, REITH A: A consensus report of the European society of analytical cellular pathology task force on standardization of the diagnostic DNA image cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* 17: 1–7 (1995)
- BÖCKING A, MOTHERBY H: Abklärung zervikaler Dysplasien mittels DNA-Bild-Zytometrie. *Pathologe* 20: 25–33 (1999)
- BUNDESAMT FÜR GESUNDHEIT (BAG): Nationales Programm zur Tabakprävention 2001–2005. Bern, p 11 (2001)
- CANTO M T, HOROWITZ A M, GOODMAN H S: Maryland veterans' knowledge of risk factors for and signs of oral cancer and their use of dental services. *Gerodontology* 15: 79–86 (1998)
- CASIGLIA J, WOO S B: A comprehensive review of oral cancer. *Genet Dent* 49: 72–82 (2001)
- CHIESA F, TRADATI N, SALA L, COSTA L, PODRECCA S, BORACCHI P, BANDIERMONTE G, MAURI M, MOLINARI R: Follow up of oral leukoplakia after carbon dioxide laser surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 177–180 (1990)
- DE FARIA P R, CARDOSO S V, NISHIOKA S: Clinical presentation of patient with oral squamous cell carcinoma when first seen by the dentist or physician in a teaching hospital in Brazil. *Clin Oral Invest* 7: 46–51 (2003)
- GUPTA P C, MURTI P R, BONSLE R B: Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10 yr follow-up study of 12 212 users. *Oral Dis* 1: 54–58 (1995)
- GUPTA P, MURTI P, BHONSLE R: Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA: critical review. *Toxicology* 26: 183–198 (1996)
- HARDT N, SCHLENK E: Plattenepithel-Karzinom der Mundschleimhaut (I). Orofaziale Neoplasien: Epidemiologie, Risikofaktoren, Therapiestandard. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 101: 1453–1460 (1991)
- HARRIS C, WARNAKULASURIYA K, JOHNSON N, GELBIER S, PETERS T: Oral health in alcohol misusers. *Community Dent Health* 13: 199–203 (1996)
- HOLMES J D, DIERKS E J, HOMER L D: Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 61: 285–291 (2003)
- HOROWITZ A M, GOODMAN H S, YELLOWITZ J A, NOURJAH P A: The need for health promotion in oral cancer prevention and early detection. *J Public Health Dent* 56: 319–330 (1996)
- HOROWITZ A M: Has the time come for opportunistic oral cancer screening? *Br Dent J* 194: 497–502 (2003)
- HÜTTNER E, MATTHIES U, NIKOLOVA T, EHRENREICH H: A follow-up study on chromosomal aberrations in lymphocytes of alcoholic during early, medium, and long-term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 23: 344–348 (1999)
- KAUGARS G E, SILVERMAN S JR, LOVAS J G L, THOMPSON J S, BRANDT R B, SINGH V N: Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 81: 5–14 (1996)
- LA VECCHIA C, TAVANI A, FRANCESCHI S, LEVI F, CORRAO G, NEGRI E: Epidemiology and prevention of oral cancer. *Eur J Cancer (Oral Oncology)* 33: 302–312 (1997)
- LIPPMAN S M, HONG W K: Second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma: The overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 691–694 (1989)
- LODI G, SARDELLA A, BEZ C, DEMAROSI F, CARRASSI A: Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *J Dent Educ* 66: 896–902 (2002)
- LODI G, SARDELLA A, BEZ C, DEMAROSI F, CARRASSI A: Intervention for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No: CD001829. DOI: 10.1002/14651858.CD001829.pub3. (2006)
- MARAKI D, BECKER J, BOECKING A: Cytologic and DNA-cyometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 33: 398–404 (2004)
- MARAKI D, HENGGE U R, BECKER J, BOECKING A: Very early cytological and DNA-cyometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 35: 58–60 (2006)
- MASHBERG A, SAMIT A M: Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancer. *CA Cancer J Clin* 45: 328–351 (1995)
- MESKIN L H: Oral Cancer – the forgotten Disease. *J Am Dent Assoc* 125: 1042–1045 (1994)
- MURPHY G P, LAWRENCE W, LENHARD R E: American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology (ed 2). Atlanta, GA, American Cancer Society, 178–193 (1995)
- MINCER H H, COLEMAN S A, HOPKINS K P: Observations on the clinical characteristics of oral lesions showing histological epithelial dysplasia. *Oral Surg* 33: 389–399 (1972)
- NIQUILLE M, BURNAND B, MAGNENAT P, PACCAUD F, YERSIN B: Dental Disease among alcoholic individuals. *J Gen Intern Med* 8: 470–475 (1993)
- PINDBORG J J, JOLST O, RENSTRUP G, ROED-PETERSEN B: Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow up study of 248 patients. *J Am Dent Assoc* 76: 767–771 (1968)
- POSWILLO D E: Cryosurgery of the oral mucous membranes. *Proc R Soc Med* 68: 608–609 (1975)
- RAMSEIER C A, GAFNER C, BÜCHLER S, SAXER U P, BORNSTEIN M, PERRIER M, DÄHLER I, LÄDRACH E, HERZOG C C, CORNUZ J, KLINGLER K: Rauchen – Intervention in der zahnmedizinischen Praxis. 2. Vollständige überarbeitete Auflage. Nationale Rauchstoppkampagne «Rauchen schadet – Let it be» (2003)
- RAMSEIER C A, BORNSTEIN M M, SAXER U P, KLINGLER K, WALTER C: Tabakprävention und -entwöhnung in der zahnmedizinischen Praxis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 117: 253–278 (2007)
- REICHART P A: Orale präkanzeröse Konditionen – eine Übersicht. *Mund Kiefer GesichtsChir* 7: 201–207 (2003)

- REICHART P A: Primärprävention des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4: 357–364 (2000)
- REMMERBACH T W, WEIDENBACH H, POMJANSKI N: Cytologic and DNA-cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol* 22: 211–221 (2001)
- REMMERBACH T W, MATHES S N, WEIDENBACH H, HEMPRICH A, BÖCKING A: Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer GesichtsChir* 8: 229–236 (2004)
- RIHS-MIDDEL M, RÖSSELET S, STUCKI S: Schlussbericht der Studie. Alkoholforschung in der Schweiz: Aktueller Stand, 2000–2005. Ferarihs, Villars-sur-Glâne, pp 52–54 (2006)
- ROODENBURG J L N, PANDERS A K, VERMEY A: Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 670–674 (1991)
- SALONEN L, AXELL T, HELLDEN L: Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 19: 170–176 (1990)
- SANKARANARAYANAN R: Oral cancer in India. An epidemiologic and clinical review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 325–330 (1990)
- SCHEPMAN K P, VAN DER MEIJ E H, SMEELE L E, VAN DER WAAL I: Prevalence study of oral white lesions with spezial reference to a new definition of oral leukoplakia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 32B: 416–419 (1996)
- SCHMIDT-WESTHAUSEN A M: Mundschleimhautrekrankungen. In: REICHART P A, HAUSAMEN J E, BECKER J, NEUKAM F W, SCHLIEPHAKE H, SCHMELZEISEN R: Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten. Chirurgie Band II. QuintessenzVerlags-GmbH, Berlin, pp 161–209 (2002)
- SCIUBBA J J: Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med* 6: 147–160 (1995)
- SCIUBBA J J: Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* 130: 1445–1257 (1999)
- SFA/ISPA (SCHWEIZERISCHE FACHSTELLE FÜR ALKOHOL- UND ANDERE DROGENPROBLEME): Zahlen und Fakten: Tabak. Lausanne, p 46 (2004)
- SHAH J P, CANDELA F C, PODDAR A K: The patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 66: 109–113 (1990)
- SHAH J P, LYDIATT W: Treatment of cancer of the head and neck. *CA Cancer J Clin* 45: 352–368 (1995)
- SILVERMAN S JR, GORSKY M, LOZADA F: Oral Leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 53: 563–568 (1984)
- SILVERMAN S JR, RENSTRUP G, PINDPORG J J: Studies in oral leukoplakias III. Effects of vitamin A comparing clinical, histopathologic, cytologic, and hematologic responses. *Acta Odont Scand* 21: 271–292 (1963)
- SQUIER C A, KREMER M J, WERTZ P W: Effect of ethanol on lipid metabolism and epithelial permeability barrier skin and oral mucosa in the rat. *J Oral Pathol Med* 32: 595–599 (2003)
- SWANGO P A: Cancers of the oral cavity and pharynx in the United States: an epidemiologic overview. *J Public Health Dent* 56: 309–318 (1996)
- SYSTEMISCHE SAMMLUNG DES BUNDESRECHTS (SR): Verordnung vom 27. Oktober 2004 über Tabakerzeugnisse und Raucherwaren mit Tabakersatzstoffen (SR-Nr: 817.06). Bern, p 8 (2004)
- VAN DER HEM P S, NAUTA J M, VAN DER WAL J E, ROODENBURG J L N: The result of CO₂ laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 41: 31–37 (2005)
- WARNAKULASURIYA K A A S, HARRIS C K, SCARROTT D M, WATT R, GELBIER S, PETERS T J, JOHNSON N W: An Alarming lack of public awareness towards oral cancer. *Br Dent J* 187: 319–322 (1999)
- WARNAKULASURIYA K A A S, JOHNSON N W: Strengths and weaknesses of screening programmes for oral malignancies and potential malignant lesions. *Eur J Cancer Prev* 5: 93–98 (1996)
- WARNER C A, MCCANCE D J: Screening for cervical carcinoma. *Med Lab Sci* 46: 215–222 (1989)
- WEST R, ALKHATIB MN, MC NEILL, BEDI R: Awareness of mouth cancer in Great Britain. *Br Dent J* 200: 167–169 (2006)