

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. habil. Bernhard Frerich

**Früherkennung von Präkanzerosen und Mundhöhlenkarzinomen mittels Autofluoreszenzdiagnostik (Sapphire™ plus Lesion Detection):
Prospektive bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie in einer
Allgemeinzahnarztpraxis.**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Sabine Reinhardt

Rostock, im Dezember 2015

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

**Früherkennung von Präkanzerosen und Mundhöhlenkarzinomen mittels Autofluoreszenzdiagnostik (Sapphire™ plus Lesion Detection):
Prospektive bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie in einer
Allgemeinzahnarztpraxis.**

Gutachter 1: Prof. Dr. Dr. B. Frerich (Rostock)

Gutachter 2: Prof. Dr. H. Lang (Rostock)

Gutachter 3: Prof. Dr. T. W. Remmerbach (Leipzig)

Datum der Einreichung: 30.12.2015

Datum der Verteidigung: 29.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Häufig verwendete Abkürzungen	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie von Mundhöhlenkarzinomen	6
1.2 Risikofaktoren	7
1.3 Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen bzw. deren Vorläuferläsionen (OPMD, orale potentiell prä-maligne Läsionen)	8
1.3.1 Potentiell maligne Läsionen	9
1.3.1.1 Leukoplakie	9
1.3.1.2 Erythroplakie	10
1.3.1.3 Submucöse Fibrosen	10
1.3.1.4 Aktinische Cheilitis	10
1.3.1.5 Orale Lichen Planus (OIP) und Orale lichenoidale Reaktionen (OIR)...	10
1.3.1.6 Autoimmunerkrankungen / Chronisch diskoidaler Lupus erythematoses	11
1.3.1.7 Erbliche Erkrankungen	11
1.3.2 Derzeitige Standardverfahren zur Früherkennung (Zytologie, Biopsie)	11
1.3.3 Optische Verfahren zur Früherkennung	13
1.4 Studienziele	15
1.4.1 Rationale für die vorgelegte Studie	15
1.4.2 Primäres Studienziel	17
1.4.3 Sekundäre Studienziele	17
1.4.4 Tertiäres Studienziel:	17
2. Patienten und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Patienten	18
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.2.2 Patientenaufklärung	19
2.2.3 Erhobene Daten	19
2.3 Studienablauf	19
2.4 Intervention (Autofluoreszenzdiagnostik)	20
2.5 Bürstenzytologie	21
2.6 Begriffsdefinitionen	22
2.7 Follow-up	22
2.8 Statistik	23

2.8	Literaturrecherche	25
3.	Ergebnisse	25
3.1	Patientencharakteristik	25
3.2	Früherkennung von potentiell malignen Läsionen/OSCC.....	27
3.3	Subgruppenanalysen.....	30
3.3.1	Rauchen.....	31
3.3.2	Alkohol	31
3.3.3	Nikotin- und Alkoholabusus.....	32
3.3.4	Sonstige Risikofaktoren für orale Präkanzerosen/OSCC	32
3.4	Kosten-Nutzen-Bewertung	33
3.5	Akzeptanz.....	34
3.6	Literaturrecherche	34
4.	Diskussion	44
4.1	Früherkennung von oralen potentiell malignen Läsionen und Mundhöhlenkarzinomen mittels SpLD	44
4.2	Screening bei Personen mit Riskofaktoren.....	45
4.2.1	Risikofaktoren	45
4.2.2	Screening in Risikokollektiven.....	45
4.3	Kosten - Nutzen Analyse des Screenings	48
4.4	Diskussion von Stärken und Schwächen der Studie	51
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Thesen	54
7.	Anlagen.....	56
8.	Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.	Selbstständigkeitserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10.	Tabellarischer Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.	Literaturverzeichnis	

Häufig verwendete Abkürzungen

AFL	=	Autoimmunfluoreszenz
CFL	=	Chemoimmunfluoreszenz
C.I.	=	Konfidenzintervall
OPMD	=	Oral Potentially Malignant Disorders;
OPML		Orale Potentiell Maligne Läsionen
OSCC	=	Oral Squamous Cell Carcinoma
PE-Ca	=	Plattenepithelkarzinom
PBI	=	Papillenblutungsindex
SpLD	=	Sapphire ^R plus Lesion Detection System
PPV	=	Positive Predictive Value
NPV	=	Negative Predictive Value
DAC	=	Diagnostic Accuracy
Patn.	=	Patienten
Pts-No	=	Patients number
TBlau	=	Toluidinblau
WHO	=	World Health Organization
NEM	=	Nichtedelmetall

MOG	=	Modelguss
-----	---	-----------

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von Mundhöhlenkarzinomen

Plattenepithelkarzinome (PE-Ca) der Mundschleimhaut, also der Schleimhaut von Wangen, Mundboden, Zunge, Ober-/Unterkiefer-Alveolarkämmen, retromolarem Dreieck, hartem und weichem Gaumen sowie Lippen (Mundhöhlenkarzinome; Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC), stehen der Häufigkeit nach weltweit an 6. Stelle aller Krebserkrankungen, wobei der Anteil in Asien am höchsten ist [Mishra 2012, Saman 2012, Marichalar-Mendia et al. 2010]. Die jährliche Inzidenz wird weltweit auf eine Viertelmillion Fälle geschätzt, wobei die Grauziffer beträchtlich höher liegen dürfte [Sun et al. 2010]. Zwei Drittel der Erkrankten sind Männer. Für 2015 werden in den USA laut SEER-Datenbank (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) 45.780 Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Pharynx erwartet, das entspricht 2,8% aller Krebsneuerkrankungen in den USA [SEER 2015]. In Deutschland ist nach den Daten des RKI (*Robert-Koch-Institutes*, Tab. 1) von 2014 die Inzidenz von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen bei Männern in den letzten zwanzig Jahren geringfügig gefallen, dafür bei den Frauen angestiegen [RKI 2015]. Während in den USA und Deutschland Karzinome der Tonsillen und des Oropharynx einen Anstieg zeigten, waren Mundhöhlenkarzinome tendenziell rückläufig [Weatherspoon et al. 2015].

Tab. 1: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen von Mundhöhlen- und Rachenkarzinomen (ICD-10 GM: C10 - C14) in Deutschland [RKI 2015]

Tabelle 3.2.1
Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C00 – C14

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	9.480	3.480	9.340	3.490	9.900	3.900
rohe Erkrankungsrate ¹	23,6	8,3	23,3	8,4	24,9	9,5
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	18,8	5,9	18,2	5,9	18,3	6,4
mittleres Erkrankungsalter ³	61	64	61	65		
Sterbefälle	3.813	1.169	3.816	1.204		
rohe Sterberate ¹	9,5	2,8	9,5	2,9		
standardisierte Sterberate ^{1,2}	7,4	1,8	7,2	1,8		
5-Jahres-Prävalenz	27.800	11.300	27.900	11.500		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			44 (40-46)	55 (49-66)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) ⁴			48 (44-50)	61 (55-72)		

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Die 5-Jahres-Überlebensrate von oropharyngealen Karzinomen ist in den USA mit aktuell 63,2% unbefriedigend und hat sich im Zeitraum 2000-2011 nicht wesentlich gebessert [SEER 2015]. In Deutschland beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate oropharyngealer Karzinome bei Männern 48 und bei Frauen 61 % [RKI 2015].

1.2 Risikofaktoren

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen gelten übermäßiger Alkoholkonsum und das Rauchen [Huber und Tantiwongkosi 2014, Gonzales et al. 2014, de Menezes et al. 2013, Scoccianti et al. 2013, van Zyl und Bunn 2012, Zygoianni et al. 2011, Ayoub et al. 2015]. Besonders risikosteigernd ist die Kombination beider Faktoren. Alkohol soll die Zellpermeabilität erhöhen, so dass die Karzinogene des Tabaks leichter in die Zellen der Mundhöhle eindringen können. Lange Zeit galt lediglich übermäßiger Alkoholgenuss als Risikofaktor. In aktuellen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass auch geringe Mengen Alkohol das Risiko für ein Mundhöhlenkarzinom steigern. Ursächlich sind in diesem Zusammenhang Co-Faktoren, wie genetische Polymorphismen der Alkoholdehydrogenase [Marichalar-Mendia et al. 2010].

In den letzten Jahren wurden zunehmend high-risk HPV Viren (Typ 16 und 18) bei oropharyngealen Karzinomen gefunden [El-Mofty 2014, Suwalska et al. 2014, Brendle et al. 2014, Sand und Jalouli 2014, Blitzler et al. 2014, Hashibe und Sturgis 2013, Martin-Hernan et al. 2013, Prabhu und Wilson 2013, Syrjanen et al. 2011]. wobei die Inzidenz von HPV bei Oropharynxkarzinomen zwischen verschiedenen Ländern von 10-90% schwankt [Jalouli et al. 2012]. Die Assoziation von HPV und Mundhöhlenkarzinomen wurde mit deutlich unter 10 % angegeben [Hubbers und Akgul 2015, Kruger et al. 2014]. Mundhöhlenkarzinome können allerdings auch bei Patienten ohne die klassischen Risikofaktoren "Rauchen und Alkohol" auftreten. Die größte Risikogruppe für Mundhöhlenkarzinome stellen "sehr alte" Patienten und Lichen-Patienten – auch ohne Tabak/Alkoholkonsum – dar.

Weitere Risikofaktoren für orale und oropharyngeale Karzinome sind vorausgegangene Stammzelltransplantationen [Inamoto et al. 2015], Kauen von Areca- (Betel-) Nüssen [Huber und Tantiwongkosi 2014], mittleres und höheres Alter [van Zyl und Bunn 2012], Kautabak (smokeless tobacco) [Underner et al. 2012, Schulz et al. 2009], übermäßiger Fleischverzehr, vitaminarme Ernährung und unzureichende

Mundhygiene [Key et al. 2002]. So sollen bestimmte Bakterien in der Lage sein, karzinogene Substanzen (z.B. Acetaldehyd) zu produzieren und über eine chronische Entzündung potentiell maligne Läsionen zu verursachen [Khajuria und Metgud 2015].

Die Bedeutung von schlecht sitzendem Zahnersatz und Klammern mit mechanischer Irritation sowie berufsbedingte Umweltfaktoren (Holzstäube, Chemikalien) wird häufig unterschätzt [Punal-Rioboo et al. 2010]. Insbesondere die letztgenannten Faktoren sollen ihre potentiell schädigende Wirkung über eine chronische (mechanische und chemische) Entzündung bei gleichzeitig bestehenden Immundefiziten oder Systemerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) entfalten können [Meurman 2010, De Rossi und Ciarrocca 2014, Suba und Ujpal 2007]. Epidemiologische Studien zeigten zudem eine erhöhte Rate an Mundhöhlenkarzinomen bei Patienten mit vorausgegangener Organtransplantation und Immunsuppression, Leukämien, HIV-, Hepatitis B-, Epstein-Barr-Virus-Infektion oder entzündlichen Darmerkrankungen [Katsanos et al. 2015].

Die beste Risikoreduktion bleibt jedoch die primäre Prävention durch Abstellung bzw. Vermeidung der Risikofaktoren [Scully 2011]. Als sekundäre Präventionsmöglichkeit bleibt die regelmäßige zahnärztliche Untersuchung zur Früherkennung von klinisch auffälligen asymptomatischen Läsionen.

1.3 Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen bzw. deren Vorläuferläsionen (OPMD, orale potentiell prä-maligne Läsionen)

Wesentliche Ursache für die hohe Sterblichkeit ist die Symptomarmut in den frühen Stadien und die häufig sehr späte Erkennung der Tumoren [Gomez et al. 2009, Gomez et al. 2010, Bagan et al. 2010]. Die fortgeschrittenen Stadien implizieren dann aufwendige, kostenintensive sowie belastende operative und nicht-operative Therapieverfahren mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [Huber und Tantiwongkosi 2014, Omura 2014]. Durch eine flächendeckende Früherkennung könnte das Behandlungsausmaß eventuell gesenkt und damit die Lebensqualität sowie das 5-Jahres Überleben verbessert werden [Rhodus et al. 2014].

Neben der späten Erstvorstellung der Patienten selbst, ist ein weiteres Problem, dass kleine und subtile, potentiell maligne Läsionen wie Leukoplakie, Hyperplasie, Erythroplakien, pigmentierte oder vesiculo-bullöse Läsionen, auch im Rahmen der allgemein-zahnärztlichen Untersuchung häufig übersehen bzw. verkannt werden [Rhodus

2009, van Zyl und Bunn 2012, Mishra 2012, Baykul et al. 2010, Sambandham et al. 2013]. Krebsfrühstadien können oft benigne Läsionen und umgekehrt benigne Läsionen Krebs imitieren und somit unterschätzt werden. Es gibt keine klinischen Zeichen oder Befunde, die für eine epitheliale Dysplasie charakteristisch sind.

Im Schrifttum besteht absoluter Konsens, dass eine Früherkennung der Mundhöhlenkarzinome, besser noch der potentiell malignen Läsionen, sehr wünschenswert wäre. Unklar ist allerdings, welches Früherkennungsverfahren hierfür am besten geeignet ist. So empfiehlt die *“American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas“* die Früherkennung durch sorgfältige Inspektion und Palpation [Rethman et al. 2010]. In der deutschen AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Management von *“Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms“* wurde eine halbjährliche systematische orale Untersuchung und als weiterführende Diagnostik bei auffälligen Läsionen die Bürstenzytologie und gegebenenfalls die Biopsie empfohlen [DGMKG 2010].

1.3.1 Potentiell maligne Läsionen

Zur Beschreibung und Klassifizierung von Mundschleimhautläsionen, die mit dem Risiko einer malignen Transformation einhergehen, gibt es weder im klinischen Sprachgebrauch, noch in der wissenschaftlichen Literatur, eine einheitliche Terminologie. Die Erscheinungsbilder können sehr polymorph sein. Die endgültige Diagnose kann eigentlich nur durch bioptisch-histopathologische Abklärung erfolgen [Dionne et al. 2015]. Nachfolgend sollen die wesentlichen potentiellen malignen Läsionen und ihr Erscheinungsbild dargestellt werden (modifiziert nach [Liese 2014]).

1.3.1.1 Leukoplakie

Die Leukoplakie ist der klinisch deskriptive Terminus zur Beschreibung von Veränderungen mit und ohne Dysplasie. In der WHO-Definition von 2007 wird eine Leukoplakie als *„... Ein überwiegend weißer Belag / Plaque, der weder klinisch noch pathologisch als eine andere Läsion bezeichnet werden kann...“* definiert [van der Waal 2015]. Die orale Leukoplakie geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Mundhöhlenkarzinoms im Bereich der Leukoplakie oder sonstigen Mundhöhle einher. Unter Anwendung der Effloreszenzen wird die homogene Leukoplakie, als weißliche Makula, von der inhomogenen Leukoplakie, stellt sich als gemischt rot-

weiße makuläre und/oder fokal papuläre bzw. nodulär-squamöse bis hin zur exophytisch-verrukösen Effloreszenz dar, unterschieden. In der histopathologischen Beurteilung finden sich definitionsgemäß keine spezifischen Befunde.

1.3.1.2 Erythroplakie

Bei der Erythroplakie handelt es sich nach der WHO-Definition um einen "leuchtend roten Fleck", der klinisch oder histopathologisch keiner anderen Erkrankung zugeordnet werden kann. Differentialdiagnostisch ist die klinische Abgrenzung zu inflammatorischen, immunologischen, infektiösen sowie neoplastischen Erkrankungen bedeutsam.

1.3.1.3 Submuköse Fibrosen

Hierbei stellt sich eine Fibrosierung der Lamina propria bzw. Submukosa der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes dar. Die Fibrosierung führt zu einer Verringerung der Schleimhautmobilität mit entsprechender Beeinträchtigung der Mundöffnung und Schluckfunktion sowie einem erhöhten Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Ursächlich soll der Genuss von Areca- bzw. Betelnüssen und gleichzeitiger Tabakkonsum sein [Wollina et al. 2015]. Die Erkrankung ist vor allem in Südostasien verbreitet, wurde aber in den letzten Jahren auch zunehmend in Europa gesehen.

1.3.1.4 Aktinische Cheilitis

Als Folge übermäßiger UV-Bestrahlung kann es, vorzugsweise auf dem Boden einer aktinischen Cheilitis (akute oder chronische Lichtschädigung des Lippenrotes) – in Analogie zur aktinischen Keratose der Haut – auch an der Unterlippe zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen kommen [Vieira et al. 2012]. Diese Erkrankung tritt vor allem in Südamerika auf.

1.3.1.5 Orale Lichen Planus (OLP) und Orale lichenoid Reaktionen (OLR)

Klinisch erscheinen OLP und OLR meist als bilaterale Effloreszenzen an der Wangenschleimhaut und am Zungenrand. Der OLP stellt sich als eine nicht kontagiöse, entzündliche, papulöse Dermatose mit chronischem oder subakutem Verlauf dar. Die Ätiologie ist unklar. Pathogenetisch bewirken T-Helfer- und zytotoxische T-Zellen charakteristische Mukosaschäden, die klinisch und histopathologisch einer Graft-

versus-Host-Reaktion ähneln. OLP tritt vor allem bei 20 - 60-jährigen Frauen auf und wird auch als *“The mouth is a mirror of health or disease, a sentinel or early warning system”* bezeichnet [Gupta und Jawanda 2015].

Die OLR entsteht vermutlich in Folge einer Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen von zahnärztlichen Füllungsmaterialien, vor allem Amalgam [Cobos-Fuentes et al. 2009, McParland und Warnakulasuriya 2012]. Das Risiko der malignen Entartung ist bei der OLR höher als bei dem OLP.

1.3.1.6 Autoimmunerkrankungen / Chronisch diskoidaler Lupus erythematoses

Autoimmunerkrankungen, wie Lupus erythematoses oder Lichen planus, Pemphigus und Erythema multiforme, sind in der Mundschleimhaut sehr selten [Jimson et al. 2015]. Die Ätiologie ist unklar. Der Verlauf reicht von spontaner Remission, Chronifizierung bis hin zur seltenen malignen Transformation. Diagnose und Therapie richten sich nach der systemischen Erscheinung. Klinisch kann die Abgrenzung zur Erythroplakie und frühem Mundhöhlenkarzinom schwierig sein, so dass eine bioptische Abklärung empfohlen wird.

1.3.1.7 Erbliche Erkrankungen

Im Zusammenhang mit erblich bedingten Hauterkrankungen (Dyskeratosis congenita, Epidermolysis bullosa etc.) wurden leukoplakieähnliche Effloreszenzen der Zunge beschrieben, in denen es zur Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen bei jungen Patienten kam [Fine und Mellerio 2009, Atkinson et al. 2008]. Bei Patienten mit Fanconi-Anämie ist das Risiko einer Knochenmarkaplasie sowie das Auftreten von Leukämien und soliden Tumoren – insbesondere für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich – erhöht [Grein Cavalcanti et al. 2015, Masserot et al. 2008].

1.3.2 Derzeitige Standardverfahren zur Früherkennung (Zytologie, Biopsie)

Eine definitive Sicherung von potentiell malignen Läsionen/OSCC kann nur durch Exzision und histologische Untersuchung der makroskopisch visuell oder/und palpativ verdächtigen Läsion erfolgen. Da die Häufigkeit “auffälliger“ Veränderungen der Schleimhäute in der Mundhöhle bei der erwachsenen Bevölkerung auf bis zu 25% geschätzt wird, würde eine invasive Abklärung aller möglicher Veränderungen unverhältnismäßig und unpraktikabel sein [Burkhardt 2006]. Insofern wird in der klini-

schen Routine vielfach ein „wait and see“ praktiziert, d.h. bei klinisch vorhandenen, aber nicht suspekten Läsionen, werden die Patienten „beobachtet“ bzw. auf klinische Kontrollen hingewiesen.

Zur Früherkennung von suspekten Läsionen im Bereich der Mundhöhle hat sich neben der optischen Detektion und Palpation die Bürstenzytologie etabliert. Die in der Gynäkologie etablierte Bürstenzytologie zur Früherkennung der Zervixdysplasien basiert auf der natürlichen Exfoliation, d.h. dem physiologischen Abfallen von Zellen aus der Schleimhaut. Da die Mundschleimhaut stärker verhornt ist, muss zur Gewinnung von Stammzellen und Zellen der basalen und intermediären Zellschicht, welche zur Detektion einer potentiell malignen Veränderung essentiell sind, stärkerer Druck ausgeübt werden. Wie bei allen Karzinomen gehen auch der Entwicklung des Mundhöhlenkarzinoms Veränderungen (Mutationen) der DNA und Fehlbildungen (Aberrationen) der Chromosomen im Zellkern voraus. Diese Veränderungen sind frühzeitig morphologisch nachweisbar. Da dies Zellveränderungen im Bereich der Basal- und Suprabasalzellschicht stattfinden, müssen bei der Bürstenzytologie „tiefere“ Zellschichten entnommen werden (Abb. 1) [Lippman et al. 2005].

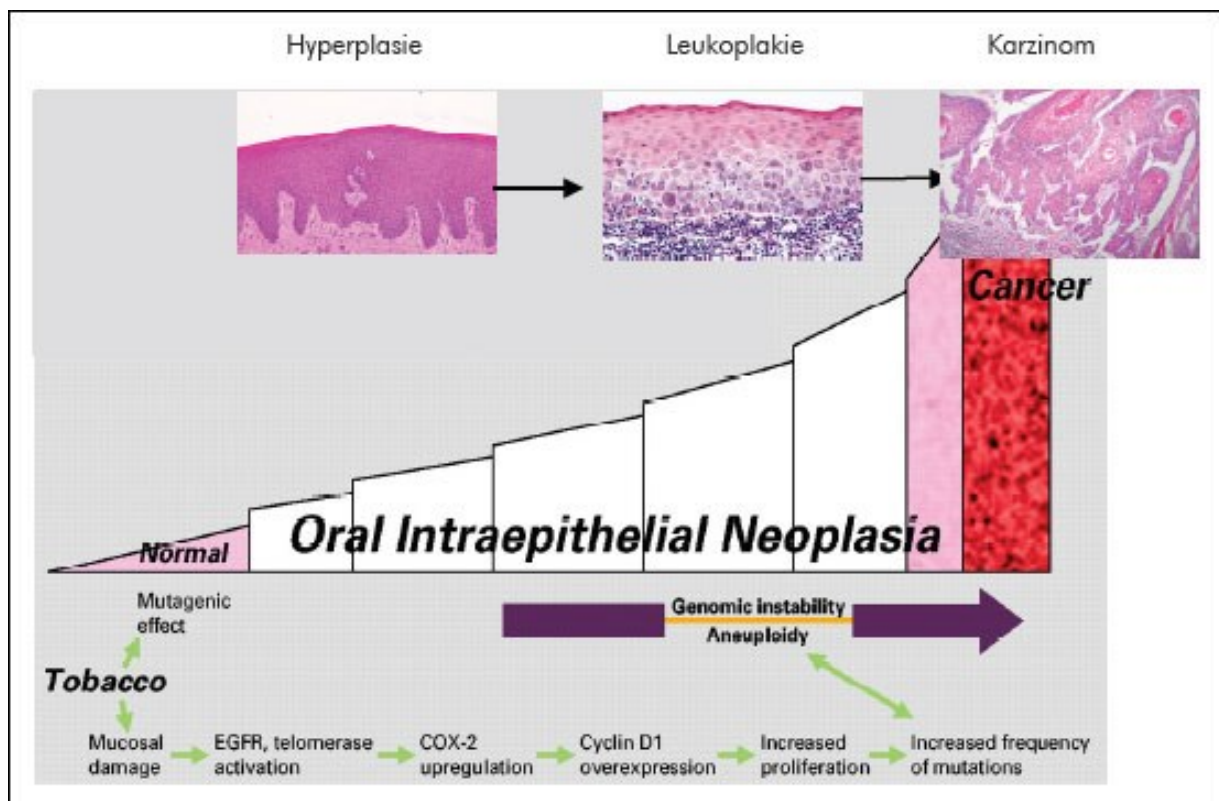


Abb. 1: Genetische Evolution von der normalen Schleimhaut über die orale intraepitheliale Neoplasie (OIN) zum Mundschleimhautkarzinom [Lippman et al. 2005]

Mit Einführung von Bürsten mit rigiden Borsten wurde es möglich, die für die Diagnostik benötigten tieferen Zellschichten zu entnehmen. Die Bürstenzytologie ist einfach durchzuführen, kostengünstig, wiederholbar, schmerzarm und nicht invasiv, weshalb diese als der "erste Schritt" in der Abklärung von suspekten Läsionen gesehen wird [Floriano et al. 2015, Ma et al. 2014, Pektas et al. 2006, Reboiras-Lopez et al. 2012]. Allerdings kann die Bürstenzytologie nur eine Verdachtsdiagnose erheben. Bei zytologisch suspektem Befund muss zwingend die histologische Sicherung abgeschlossen werden [Hullmann et al. 2007, Sahebjamee et al. 2014].

Für die Früherkennung problematisch ist jedoch das Erreichen von Risikokollektiven (Raucher, Alkoholiker, sozioökonomisch schlechter gestellte Personen etc.), da sich diese häufig der regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchung entziehen. Auch andere Screeningprogramme, wie für Zervixdysplasien, Prostata-, Haut oder Darmkrebs leiden unter mangelnder Teilnahme. So konnte für das freiwillige und kostenlose Mammographiescreening mit persönlicher Einladung lediglich eine Teilnehmerate von 54% erreicht werden [Weigel et al. 2009].

1.3.3 Optische Verfahren zur Früherkennung

In den letzten Jahren wurden verschiedene optische Verfahren zur Verbesserung der Früherkennung von oralen potentiell malignen Läsionen/OSCC etabliert und untersucht [Huber 2009]. Die derzeit verwendeten optischen Verfahren basieren neben der reinen visuellen Kontrolle vor allem auf der Chemolumineszenz und der Autofluoreszenz des Gewebes.

Bei der Chemolumineszenz reichert sich eine chemische Substanz (Essigsäure, Jodid, Toluidinblau) in den Epithelien mit hohem DNA-Gehalt bzw. Mitosen an bzw. spart sie aus. Durch Licht bestimmter Wellenlänge kann diese Veränderung sichtbar gemacht werden. Diese Zellveränderungen finden sich typischer Weise in (prä-) malignen Zellen.

Die Autofluoreszenz basiert auf den in gesunden Geweben natürlicherweise vorkommenden Fluorochromen, welche angereichert durch Licht einer bestimmten Wellenlänge (400 - 460 nm), ihrerseits in der Lage sind, Licht zu emittieren. Zellen mit hohem DNA-Gehalt absorbieren mehr Licht und unterscheiden sich so von gesundem Gewebe.

Für die Chemolumineszenz stehen derzeit verschiedene Systeme zur Verfügung. Diese sind: ViziLite™ und ViziLite™PLUS (mit Toulidinblau), MicroLux™/DL, OrascopticDK™.

Für die Autofluoreszenz stehen das VELscope™ und das Sapphire™plus Lesion Detection System (SpLD) zur Verfügung. Die meisten Studiendaten liegen zum VELscope™ vor. Das SpLD basiert auf der gleichen Technologie.

Erste erfolgversprechende Ergebnisse wurden Ende des letzten Jahrzehntes publiziert [Kois und Truelove 2006, Patton et al. 2008, Poh et al. 2009, Trullenque-Eriksson et al. 2009]. Von zahlreichen Autoren wurde der Einsatz von optischen Geräten zur Früherkennung von OPML/OSCC empfohlen [Rhodus et al. 2014, De Rossi und Ciarrocca 2014, Koch et al. 2011]. Diese Ergebnisse führten sogar zu der Empfehlung, dass der allgemeine Zahnarzt alle Patienten mit diesen optischen Hilfsmitteln auf OPML/OSCC untersuchen sollte [Balevi 2007, Awan et al. 2015, Huff et al. 2009]. Entsprechend der deutschen S2k-Leitlinie zur *“Diagnostik und Management von OPML/OSCC in der Zahn- Mund und Kieferheilkunde“* sind die Verfahren zur Autofluoreszenzdiagnostik derzeit noch nicht ausreichend evaluiert [DGMKG 2010]. Die amerikanischen Fachgesellschaften halten den Nutzen des Screenings wegen fehlender Daten zur Verbesserung des Gesamtüberlebens für noch nicht belegt [ACS 2015, NCI 2015, USPS 2015].

Ungeachtet dieser Empfehlungen bewerben die Hersteller ihre Produkte explizit für die Früherkennung von nicht sichtbaren, potentiell malignen Läsionen / OSCC (http://www.denmat.com/lesion-detection_sapphire-plus-lesion; Abb. 2).



Sapphire Plus Lesion Detection

To order and view pricing you must [Login](#)

Overview Order Now Instructions & Guides Kit Options Research

Testimonials

Oral cancer is something your patients can't afford for you to miss... that's why you can't afford to be without Sapphire Plus Lesion Detection in your practice!

At the front line in the fight against oral cancer, you need the best tools to help protect your patients from this deadly disease. Sapphire Plus Lesion Detection (LD) is that tool. If you're not using Sapphire Plus LD when screening for oral lesions, you might not be seeing *everything*.

Sapphire Plus LD provides enhanced visual information so you can better detect and diagnose the presence of cancer or pre-cancer, which is why Sapphire Plus LD should be a routine part of the complete visual and physical exams you perform in your practice.

Reasons to screen your patients with Sapphire Plus Lesion Detection

- Clinically proven technology for early detection of oral lesions¹
- Pays for itself in the first month!
- High power output for enhanced visualization
- Find lesions that aren't visible under white light¹
- Potential to save lives through early detection
- Superior optics bring examinations closer for enhanced viewing
- Easily administered during routine checkups
- HPV increases the need for screening young, non-smoking patients
- Attachable Canon® G11 digital camera - improve patient records and help protect yourself from malpractice

Abb. 2: Werbeprospekt auf der Homepage (http://www.denmat.com/lesion-detection_sapphire-plus-lesion) der Herstellerfirma (Den-MatR Holdings, LLC – 2727 Skyway Drive – Santa Maria CA 93455, USA) auf der für die Erkennung von nicht sichtbaren (prä-)malignen Läsionen und Verbesserung des Gesamtüberlebens gewonnen wird.

1.4 Studienziele

1.4.1 Rationale für die vorgelegte Studie

Wie auch bei vielen anderen Karzinomentitäten entwickeln sich orale Karzinome häufig über Dysplasien und potentiell maligne Läsionen (Hyperplasie → Leukoplakie → Karzinom; Abb. 1). Die Dysplasie erscheint klinisch zumeist als Leukoplakie. Die Dysplasie weist unterschiedliche Stadien auf, wobei der Übergang zu einem Carci-

noma in situ fließend ist. Die Karzinogenese über potentiell maligne Läsionen impliziert die Möglichkeit der Früherkennung in einem nicht-invasiven Stadium bzw. im Frühstadium des invasiven Mundhöhlenkarzinoms. Diese prämaligen Läsionen bzw. Frühformen lassen sich in aller Regel mit geringem chirurgischem / nicht-chirurgischem Aufwand therapieren und haben eine sehr gute Prognose [Rhodus 2009].

Darüber hinaus erlaubt die Früherkennung von oralen potentiell malignen Läsionen die Identifikation von Risikogruppen, die von einer intensivierten Nachsorge bzw. Vorsorge profitieren könnten. So entsteht ein Teil der Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut aus visuell erkennbaren OPML. Durch den Nachweis molekularer Veränderungen der malignen Transformation in klinisch gesund erscheinender Schleimhaut – vor allem in der Umgebung von OPML/OSCC – muss man davon ausgehen, dass ein Teil der Karzinome auch aus makroskopisch scheinbar “gesunder“ Mundschleimhaut entstehen kann [Chiu et al. 2010, Gao et al. 2010, Kato et al. 2006]. Insofern ist die Hypothese, dass die Mehrzahl der PE-Ca “nur“ aus makroskopisch erkennbar verändertem Gewebe entsteht, nicht mehr richtig.

Bis heute existieren keine repräsentativen Studien zur Prävalenz von OPML in der Allgemeinbevölkerung bzw. speziellen Subgruppen für Deutschland bzw. anderen Ländern. Hauptursache dürften die in den letzten Jahrzehnten mehrfach revidierte Terminologie und andererseits die praktische Durchführbarkeit solcher bevölkerungsbezogenen Studien per se sein [Liese 2014]. Langzeitergebnisse zur Früherkennung und Therapieerfolg von OPML lassen sich nur durch eine aufwendige Nachsorge generieren.

Während sich kleine (potentiell) maligne Läsionen mit einfacher klinischer Untersuchung entdecken lassen, ist die richtige klinische Zuordnung von Dysplasien schwierig. Dies wird damit begründet, dass es für die Dysplasie kein einheitliches klinisches Bild oder keinen typischen Befund gibt. Deshalb sind spezielle “Werkzeuge“ für das Screening von Dysplasien/OPML in der zahnärztlichen Praxis erforderlich. Eines dieser “Werkzeuge“ könnten lichtoptische Verfahren sein.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Studiendesigns 2013 wurde im Schrifttum die Validierung der lichtoptischen Verfahren unter Studienbedingungen empfohlen [Bhatia et al. 2013]. Bis dahin waren kaum Daten zur Anwendung des SpLD-Systems in der Allgemeinzahnärztlichen Praxis verfügbar, während dessen Einsatz dort empfohlen

bzw. von den Herstellern forciert wurde [Huff et al. 2009, Truelove et al. 2011, Bhatia et al. 2014].

1.4.2 Primäres Studienziel

- Verbesserung der Früherkennung von OPML/OSCC mittels Autofluoreszenzdiagnostik (Sapphire™ plus Lesion Detection) gegenüber der alleinigen klinischen Untersuchung in einer Allgemeinzahnärztlichen Praxis. Zudem sollte untersucht werden, ob das SpLD die Differentialdiagnose von makroskopisch erkennbaren Läsionen verbessert.

1.4.3 Sekundäre Studienziele

- Identifizierung von potentiell malignen Läsionen in Subgruppen (Rauchen, Alkohol, höheres Alter)
- Kosten/Nutzen-Analyse des Screenings in einer Allgemeinzahnärztlichen Praxis
- Akzeptanz des Screenings in einer Allgemeinzahnärztlichen Praxis

1.4.4 Tertiäres Studienziel:

- Selektive PubMed-Literaturrecherche mit den Stichwörtern “Autofluorescence“ and/or “Chemoluminescence“ and “oral lesion“ and/or “OPMD“ and/or “OSCC”

2. Patienten und Methoden

Wenn im nachfolgenden von Patienten gesprochen wird, werden hierunter männliche und weibliche Studienteilnehmer gleichgestellt.

2.1 Studiendesign

Bei der vorgestellten Studie handelt es sich um eine prospektive, bevölkerungsbezogene Beobachtungsstudie mit dem Ziel der Früherkennung von potentiell malignen Läsionen bzw. Mundhöhlenkarzinomen. Nach Prüfung des Studiendesigns durch die Ethikkommission der Universität Rostock vom 03.03.2014 (Registriernummer: A 2014-0028) wurden bezüglich der Durchführung der Studie aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken geäußert. Der Beginn der Untersuchungen war im April 2014 und das Ende der Untersuchungen für April 2015 geplant.

2.2 Patienten

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Entsprechend dem Studienplan sollten alle Patienten, die die Ein- / Ausschlusskriterien erfüllten zur Teilnahme an der Studie angefragt werden.

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit

Ausschlusskriterien:

- Ablehnung Studienteilnahme
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit

Aus praxisorganisatorischen Gründen konnte aber an Tagen mit ungeplant hohem Behandlungspensum (lange Wartezeiten) die zusätzliche Autofluoreszenzdiagnostik aus Zeitgründen nicht angeboten werden.

2.2.2 Patientenaufklärung

Alle Patienten wurden anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens (Anlage 1) über die Studienteilnahme und den Ablauf der Untersuchung informiert. Nach Einverständnis und Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen (Anlage 2) wurde der Patient in die Studie eingeschlossen.

2.2.3 Erhobene Daten

Es wurden nachfolgend qualitativ bzw. quantitativ erhoben (Anlage 3):

- Geschlecht
- Beruf
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Orale Neoplasie in der Eigen- / Familienanamnese
- Zahnärztliche Patientencharakteristik Papillenblutungsindex (PBI), Lippen, Zahnersatz, Zahnersatzalter und -legierung
- (Chronische) Erkrankung in der Eigenanamnese
- Krebserkrankung in der Eigenanamnese
- Rauchen
- Mehr als "unbedenklicher" Alkoholkonsum (als unbedenklich für die Mundschleimhaut gilt : $\leq 40\text{g}$ Alkohol pro Tag, d.h. etwa 1l Bier; ca. 400ml Sekt; ca. 0,5l Wein; ca. 140ml Spirituosen)
- Medikamenteneinnahme
- sonstiges

2.3 Studienablauf

Jeder Patient, der die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllte und nicht unter die unter 2.2.1 genannten besonderen Umstände fiel, wurde von der Zahnarzhelferin am Empfang auf die Studie hingewiesen. Jeder Patient erhielt den Informationsbogen (Anlage 1) sowie den Fragebogen (Anlage 3). Nachdem der Patient mindestens 10 - 20 Minuten Zeit für das Studium der Bögen hatte, wurde er durch die Studienlei-

terin und Durchführende der Untersuchung zu noch bestehenden Fragen und der Teilnahme befragt. Gegebenenfalls noch bestehende Fragen bzw. Unklarheiten wurden nachfolgend geklärt.

2.4 Intervention (Autofluoreszenzdiagnostik)

Mittels Licht einer besonderen Wellenlänge wird die Mundschleimhaut zum Fluoreszieren angeregt. Dabei wird ein Handstück benutzt, um die Mundschleimhaut mit blauem Licht einer Wellenlänge von 400-460 nm zu beleuchten. Gesundes Gewebe zeigt dabei im Beobachtungsfenster des Handstücks eine grünliche Farbe, während "stoffwechseleränderte" (benigne, entzündete, prämaligene, maligne) Gewebe wenig bis gar nicht leuchten.

Das verwendete Gerät Sapphire™ plus Lesion Detection (Den Mat Holdings LLC, Santa Maria CA 93455, USA) ist für diese Indikation zugelassen. Gerät und standardisierter Untersuchungsablauf sind in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt. Bei asymptomatischen Patienten dauert die Untersuchung ca. 1 Minute, verlängert sich jedoch bei auffälligem Befund mit Notwendigkeit der Fotodokumentation und Zytologie deutlich.



Sapphire™ plus Gerät mit Lesion Detection-Ansatz und aufgesetztem Fotoapparat



Beispielhafte
Bilder einer
Untersu-
chung

Abb. 3: Sapphire™ plus Lesion Detection System und Untersuchungsablauf

2.5 Bürstenzytologie

Im Falle eines makroskopisch auffälligen Befundes erfolgte eine Bürstenzytologie zur weiteren Abklärung. Dazu wurde die Bürste (Gynobrush® Plus, Heinz Herenz, Hamburg) mit dosiertem Druck und gleichzeitiger Rotation über die Läsion gedreht. Kleine punktförmige Blutungen kennzeichnen eine ausreichende Eindringtiefe. Im Anschluss werden die Zellen durch mehrfaches Drehen und Ausstreichen der Bürste auf einen Objektträger übertragen und mit Alkohol fixiert (Abb. 4). Die weitere zytologische Untersuchung erfolgte im zertifizierten Zytopathologie-Labor (Prof. Dr. S. Biesterfeld) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Mit der Bürstenzytologie kann lediglich eine Differenzierung in "benigne" oder "OPMD" oder "Karzinomverdacht" vorgenommen werden. Die weitere Differenzierung kann nur durch Exzision und histologische Abklärung erfolgen.

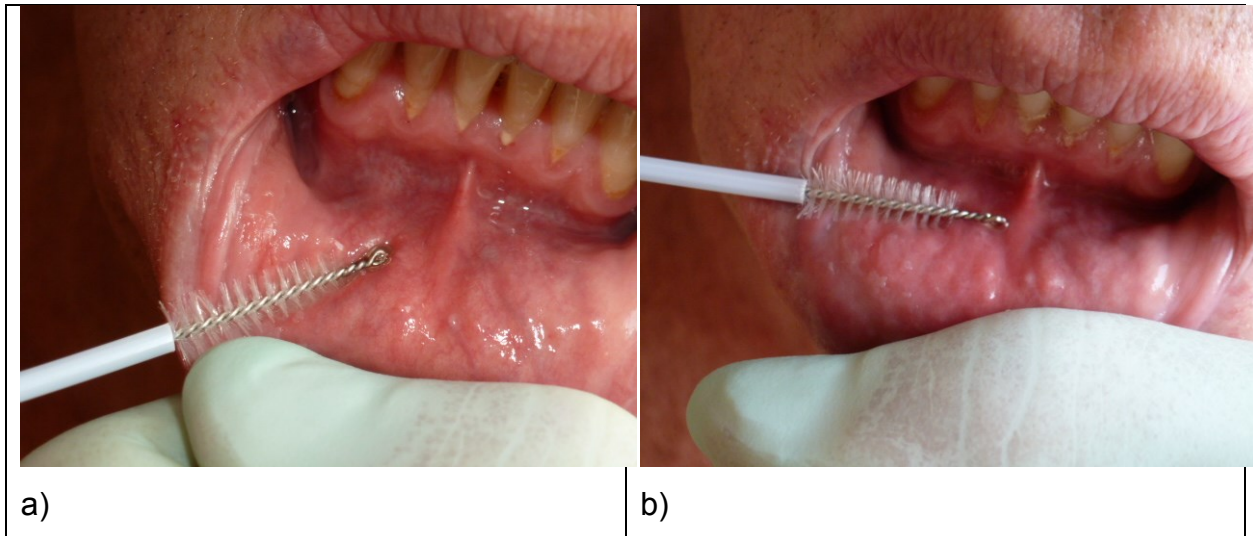


Abb. 4: Bürstenzytologie bei einem 57-Jährigen Patienten mit asymptomatischer Läsion unklarer Genese vor a) und b) nach der Bürstenzytologie. Cave: Druck der Bürste in die Schleimhaut. Zytologisch wurden Spezifität / Malignität ausgeschlossen. Bei Kontrolle nach 4 Wochen war die Läsion abgeheilt.

2.6 Begriffsdefinitionen

“Gesund“ wurde definiert, als makroskopisch (ohne Hilfsmittel) und palpatorisch normale Mundschleimhaut.

“Krank“ wurde definiert als jede makroskopisch / palpatorisch vorhandene “auffällige“ Läsion. Dazu gehören potentiell maligne Läsionen, wie Dysplasie, Leukoplakie, Erythroplakie, pigmentierte, vesiculo-bullöse Läsionen etc. oder maligne Läsionen. Sehr wahrscheinlich benigne Veränderungen (Aphten, Bissverletzungen, Verbrennungen, Verhornungen, Druckstellen etc.) wurden makroskopisch zunächst auch als “krank“ eingeordnet. Alle sichtbaren Läsionen wurden mittels SpLD weiter untersucht bzw. differenziert. Eine zytologische Abklärung erfolgte nur bei klinisch oder mittels SpLD suspekten Läsionen. Im Falle atypischer Zellen in der Histologie war die Exzisionsbiopsie und Histologie vorgesehen. Alle anderen Veränderungen wurden klinisch nachuntersucht.

2.7 Follow-up

Da die meisten Patienten weiterhin regelmäßig zu Folgeterminen erschienen, wurde die Mundschleimhaut aller in die Studie aufgenommenen Patienten makroskopisch erneut sorgfältig klinisch beurteilt. Das minimale und maximale Nachsorgeintervall

betragen ein bzw. 13 Monate. Patienten ohne Folgetermin wurden telefonisch kontaktiert.

2.8 Statistik

Alle Daten wurden mit der auf Windows™ basierenden Software MS-EXCEL erfasst und zur statistischen Analyse wurde die Software SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Im ersten Schritt erfolgte eine deskriptive Auswertung. Die quantitativen Merkmale wurden mittels Mittelwert $[\bar{x}]$, Standardabweichung [SD] und Anzahl der verfügbaren Observationen [n] beschrieben, für die qualitativen bzw. klassierten Merkmale wurde für die einzelnen Ausprägungen die absolute und prozentuale Häufigkeit angegeben.

Für qualitative Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test verwandt.

Um ein Testverfahren – hier SpLD – zu bewerten ist der Vergleich des Testergebnisses „krank“ und „gesund“ mit dem tatsächlichen Gesundheits-/Krankheitszustand von entscheidender Bedeutung. Dabei können vier mögliche Fälle eintreten:

- Richtig positiv: Patient ist krank und der Test hat dies richtig erkannt.
 Richtig negativ: Patient ist gesund und der Test hat dies richtig erkannt.
 Falsch negativ: Patient ist krank, aber der Test hat ihn falsch als gesund bewertet.
 Falsch positiv: Patient ist gesund, aber der Test hat ihn falsch als krank bewertet.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert werden wie folgt ermittelt:

	Tatsächlicher Gesundheitszustand		
Testergebnis	krank	gesund	
krank	richtig positiv (rp)	falsch positiv (fp)	rp+fp
gesund	falsch negativ (fn)	richtig negativ (rn)	fn+rn
	rp+fn	fp+rn	

Sensitivität (richtig positiv / richtig krank) gibt den Anteil der durch den Test richtig erkannten tatsächlich kranken Personen an. Die Sensitivität sollte möglichst hoch sein.

$$\text{Sensitivität} = \frac{rp}{rp + fn}$$

Spezifität (richtig negativ / richtig gesund) gibt den Anteil der durch den Test richtig erkannten tatsächlich gesunden Personen an. Die Spezifität sollte möglichst hoch sein.

$$\text{Spezifität} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Falsch-Negativ-Rate ist der Anteil der falsch als gesund befundenen Personen, die tatsächlich aber krank sind.

$$\text{falsch negativ} = \frac{fn}{rp + fn}$$

Falsch-Positiv-Rate ist der Anteil der durch die Untersuchung falsch als krank/positiv befundenen Personen, die tatsächlich aber gesund sind.

$$\text{falsch positiv} = \frac{fp}{rn + fp}$$

Positiver Vorhersagewert (Genauigkeit, positiver prädiktiver Wert): gibt den Anteil der durch den Test korrekt als krank erkannten Personen an der Gesamtheit der kranken Personen wieder

$$\text{positiver Vorhersage wert} = \frac{rp}{rp + fp}$$

Negativer Vorhersagewert (Trennfähigkeit) gibt den Anteil der durch den Test korrekt als gesund erkannten Personen an der Gesamtheit der tatsächlich gesunden Personen wieder

$$\text{negativer Vorhersage wert} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Aussagen über die Genauigkeit der Raten werden durch die Angabe eines 95%-Konfidenzintervalls (C.I.) formuliert.

2.8 Literaturrecherche

Mit den Stichwörtern "Autofluorescence" and/or "Chemoluminescence" and "oral lesion" and/or "OPMD" and/or "OSCC" erfolgte eine Selektive PubMed Literaturrecherche für den Zeitraum April 2005 bis April 2015, um die eigenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage bewerten und diskutieren zu können.

3. Ergebnisse

Die Anzahl der zwischen April 2014 und April 2015 angefragten, eingeschlossenen und auswertbaren Patienten zeigt Abbildung 5.

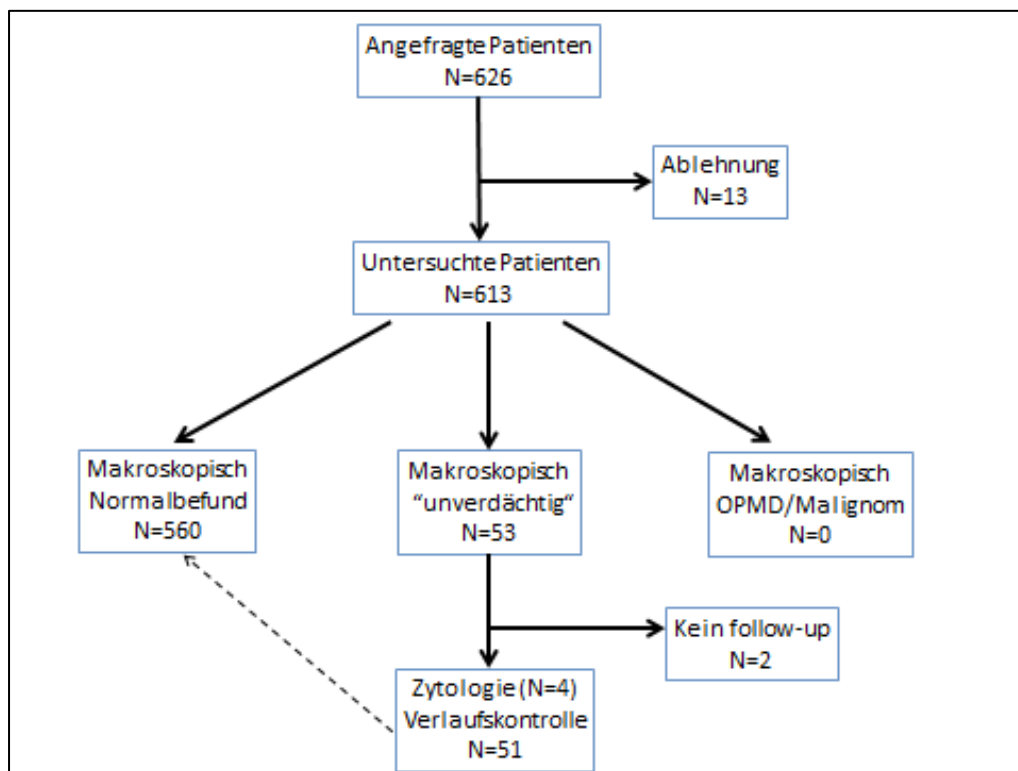


Abb. 5:
Consort
statement

3.1 Patientencharakteristik

Der erste Patient wurde am 31.03.2014 und der letzte Patient am 12.05.2015 eingeschlossen. Insgesamt wurden 308 Männer und 305 Frauen mit einem durchschnittli-

chen Alter von 51 (95 % C.I. 49,88 – 52,93) Jahren untersucht. Die allgemeine und die zahnärztliche Patientencharakteristik sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Tab. 2: Allgemeine Patientencharakteristik

	N	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	Standard- abweichung	95% Konfidenz- intervall
Alter (Jahre)	613	18	86	51,13	15,82	49,88 – 52,39
Größe (m)	613	1,49	2,00	1,72	0,09	1,71 – 1,73
Gewicht (Kg)	613	48	150	78,78	15,88	11,52 – 80,04
BMI (Kg/m ²)	613	17,92	44,82	26,35	4,30	26,01 – 26,70
Gültige Anzahl	613					

Tab. 3: Zahnärztliche Patientencharakteristik

	Häufigkeit	Prozent
Papillenblutungsindex (Grade)		
0 keine Blutung	134	21,9
1 Auftreten eines Blutungspunktes	210	34,3
2 Auslösen eines schmalen Blutbandes/mehrere Blutg.-punkte	167	27,2
3 Ausfüllen des Interdentalraums mit Blut	48	7,8
4 erhebliche Blutung bei Sondierung mit Tropfenbildung und Verlaufen über das benachbarte Zahnfleisch	52	8,5
- fehlende Angaben	2	0,3
Lippen		
- unauffällig	525	85,6
- trocken/rissig	84	13,7
- entzündlich	2	0,3
- fehlende Angaben	2	0,3
Zahnersatz		
- nein	241	39,3
- festsitzend	234	38,3
- herausnehmbar	105	17,1
- kombiniert festsitzend und herausnehmbar	31	5,1

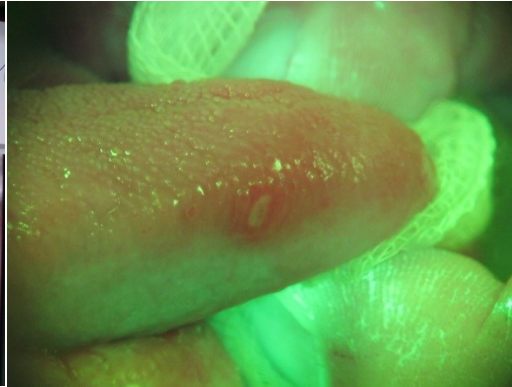
- fehlende Angaben	2	0,3
Zahnersatzalter		
- kein Zahnersatz	241	39,3
- <= 5 Jahre	77	12,6
- > 5 Jahre	293	47,8
- fehlende Angaben	2	0,3
Legierung		
- metallfrei	35	5,7
- Goldlegierung	52	8,5
- Silber-Palladium	16	2,6
- NEM	76	12,4
- MOG	10	1,6
- Kombination verschiedener Legierungen	123	20,1
- unbekannt	57	9,3

3.2 Früherkennung von potentiell malignen Läsionen/OSCC

Bei 53 (8,6%) aller untersuchten 613 Patienten zeigte sich bereits bei der klinischen Inspektion (ohne Hilfsmittel) eine Auffälligkeit in der Mundschleimhaut. Bei den meisten dieser Läsionen handelte es sich anamnestisch, klinisch und makroskopisch um benigne nicht-dysplastische Befunde, wie Aphten, Bissverletzungen, Verbrennungen, Verhornungen, Druckstellen etc. Diese 53 Auffälligkeiten wurden auch mit der Autoimmunfluoreszenz zu 100 % als auffällig (= krank) befundet (Tab. 4). In der Abbildung 6 sind beispielhaft Befunde der alleinigen Makroskopie und mit nachfolgender Autoimmunfluoreszenz gezeigt. Es fand sich keine einzige suspekte Läsion allein durch die Autoimmunfluoreszenz, die nicht bereits klinisch visuell erkannt wurde.

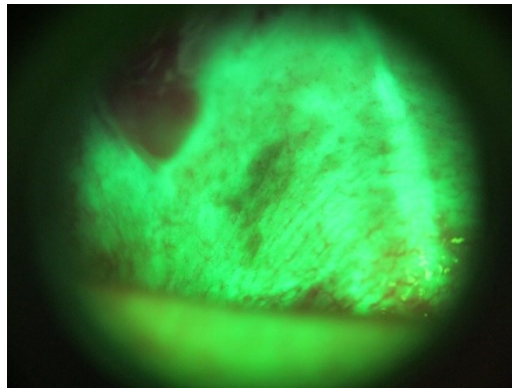
Tab. 4: Makroskopisch und in der Autoimmunfluoreszenz auffällige Befunde

	Häufigkeit	Prozent
Gültig		
kein auffälliger Befund	560	91,4
auffälliger Befund (= krank)	53	8,6
Gesamtsumme	613	100,0



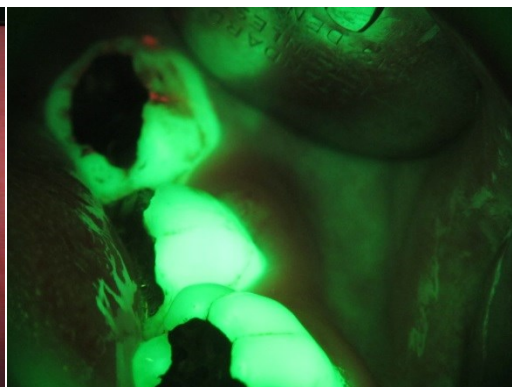
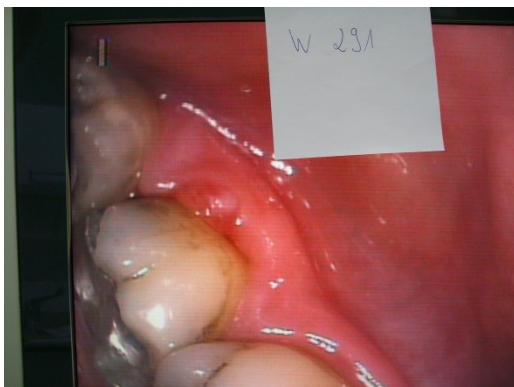
51-jähriger Pat.
mit auffälliger
Läsion am Zungen-
rand re.

Aphte



50-jährige Patn.
mit pigmentierter
Auffälligkeit am
weichen Gaumen
e.

Bürstenzytologie:
negativ

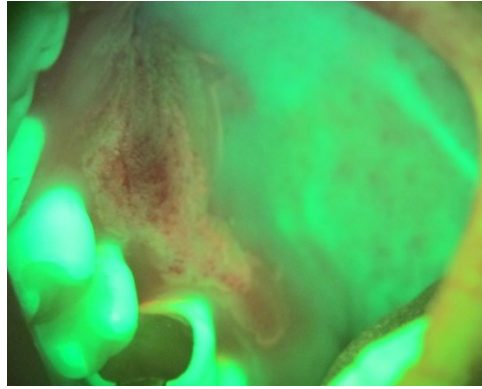


55-jähr. Patn. mit
Auffälligkeit am
vestib.
Gingivarand rg.
37

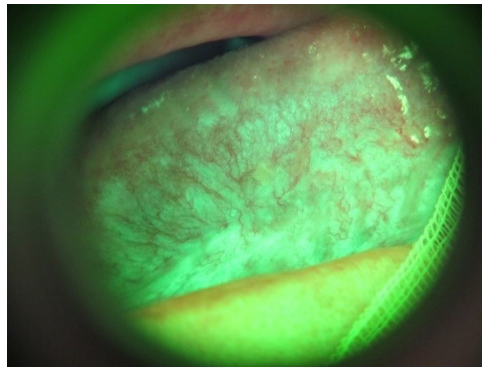
4 Tage später
symptomlos ab-
geheilt



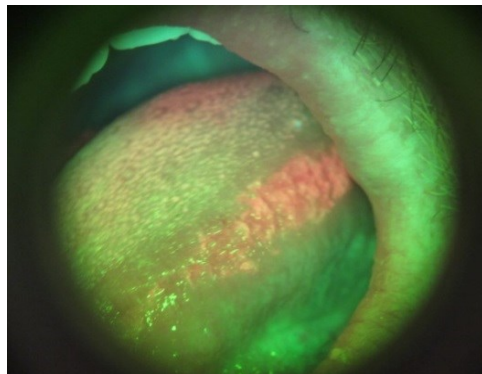
57-jähriger Pat.
Mit Bißverletzung
der Unterlippe



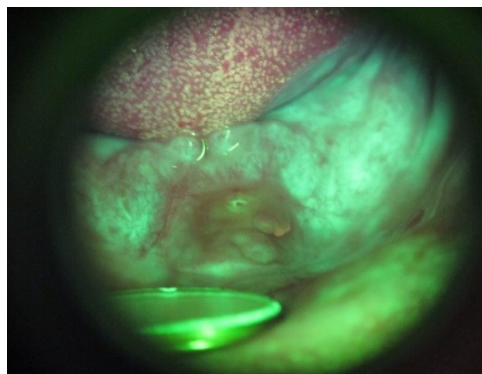
57-jähriger Pat. mit
Gingiva-
Inflammation am
harten Gaumen rg.
14-16



60-jährige Patn.
mit V.a. Leukopla-
kie der Zungenun-
terseite re.,
zytologisch (Bürs-
tenzytologie): Ver-
hornung, kein An-
halt f. Maligni-
tät/Spezifität.



32-jähriger Pat. mit
Verhornungen am
Zungenrand li



72-jähriger Pat.
mit Verhornung
mittig sublingual
zwischen Kiefer-
kamm und Aus-
gang der Gl. sub-
lingualis (Prothe-
senrand)
Bürstenbiopsie
negativ, Bestäti-
gung der Verhor-
nung

Abb. 6: Auffällige Befunde in der Makroskopie und mit der Autoimmunfluoreszenz

Aufgrund des klinischen Bildes wurden vier auffällige Befunde zytologisch abgeklärt. Alle vier Läsionen waren auch mit dem SpLD-System auffällig. Makroskopisch imponierten alle vier Läsionen als potentielle Leukoplakie. In allen vier Fällen ergab die Zytologie hyperkeratotische Mundschleimhaut ohne Anhalt für Entzündung oder Dysplasie und ohne Nachweis bösartiger Zellen.

Unter den Nachuntersuchten waren auch 47 (88,7 %) der 53 Patienten mit einer Auffälligkeit mit oder ohne zytologische Abklärung, die dann klinisch nicht mehr nachweisbar oder unverändert war. Eine SpLD-Untersuchung erfolgte bei der Zweitkonsultation nicht erneut. Vier (7,5 %) Patienten wurden telefonisch kontaktiert, wobei die Auffälligkeiten im Mundbereich nach Aussagen der Patienten abgeheilt waren. Zwei (3,8 %) Patienten mit anamnestischer Verbrennung bzw. Bissverletzung wurden erschienen nicht zum Termin bzw. sagten den Termin ab und waren auch nicht weiter erreichbar.

Die diagnostischen Parameter ergeben sich aus nachfolgenden Untersuchungsergebnissen bzw. 4-Felder-Tafel ("krank" = auffälliger Befund):

	Tatsächlicher Gesundheitszustand (N=613)	
Sapphire (N=613)	krank (N=0)	gesund (N=613)
krank (= auffällig) (N=53)	0	53
gesund (N=560)	0	560

Spezifität: 91,4 %

Sensitivität: nicht berechenbar

Falsch-Negativ-Rate: nicht berechenbar

Falsch-Positiv-Rate: 8,6%

Positiver Vorhersagewert: nicht berechenbar

Negativer Vorhersagewert: 100 %

3.3 Subgruppenanalysen

Da im untersuchten Kollektiv keine einzige Präkanzerose/OSCC detektiert wurde, kann die Verteilung der erhobenen Parameter nur deskriptiv erfolgen.

3.3.1 Rauchen

Nicht-Raucher waren 388 (63,3%) und aktive Raucher 141 (23%) der Patienten, wovon jeweils die Hälfte weniger als 10 (11,1%) bzw. mehr als 10 Zigaretten pro Tag (11,9%) rauchten. Ehemaliges Rauchen wurde von 13,7% der Patienten angegeben (Tab. 5). Von den 4 Patienten mit auffälliger und zytologisch als hyperkeratotische Mundschleimhaut abgeklärten Läsionen waren ein aktiver und zwei ehemalige Raucher.

Tab. 5: Nikotinabusus

Nikotinabusus	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig nein	388	63,3	63,3	63,3
≤ 10 Zig. / Tag	68	11,1	11,1	74,4
> 10 Zig. / Tag	73	11,9	11,9	86,3
früher	84	13,7	13,7	100,0
Gesamtsumme	613	100,0	100,0	

3.3.2 Alkohol

Aktueller bedenklicher Alkoholgenuss wurde lediglich von 5 (0,8%) der Patienten angegeben. Früherer Alkoholgenuss wurde von 8 (1,3%) der Patienten angegeben. Von den 4 Patienten mit suspekten und zytologisch abgeklärten Läsionen hatte eine Person angegeben, früher mehr als die unbedenkliche Menge getrunken zu haben (Tab. 6).

Tab. 6: Alkoholabusus

Alkoholabusus	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig nein	600	97,9	97,9	97,9
aktuell	5	0,8	0,8	98,7
früher	8	1,3	1,3	100,0
Gesamtsumme	613	100,0	100,0	

3.3.3 Nikotin- und Alkoholabusus

Unter den 613 untersuchten Patienten war keiner, der beide Risikofaktoren angegeben hatte!

3.3.4 Sonstige Risikofaktoren für orale Präkanzerosen/OSCC

Die Verteilung der Berufsgruppe (sozioökonomischer Status) und weiterer Risikofaktoren ist in Tabelle 7 gezeigt.

Ein Karzinom der Mundhöhle bei Familienangehörigen gaben 7 (1,1%) der untersuchten Personen an.

Fünfunddreißig (5,7%) Patienten hatten irgendeine Krebserkrankung in der Anamnese angegeben.

Nur 339 (55,3%) hatten keine chronische Erkrankung in der Anamnese, während die anderen Studienteilnehmer eine oder mehrere Begleiterkrankungen aufwiesen.

Genau die Hälfte der Patienten gab eine medikamentöse Dauertherapie an. Davon nahmen 111 (18,1%) Patienten zwei und 39 (6,4%) drei und mehr Medikamente ein.

Tab. 7: Sonstige Risikofaktoren für Präkanzerosen/OSCC

	Häufigkeit	Prozent
Beruf		
- Nicht-Akademiker	407	66,4
- Akademiker	96	15,7
- keine Angaben / "Rentner"	110	17,9
Familienanamnese Mundhöhlenkarzinom		
- nein	560	91,4
- ja	7	1,1
- keine Angaben	46	7,5
Eigenanamnese: chronische Erkrankungen		
- keine	340	55,5
- Herz	129	21,0
- Lunge	6	1,0
- Diabetes	11	1,8

- Psyche	5	,8
- Chronisches Schmerzsyndrom	8	1,3
- sonstiges	44	7,2
- Kombinationen	70	11,4
Eigenanamnese: Krebserkrankung		
- nein	577	94,1
- ja	35	5,7
- keine Angaben	1	,2
Eigenanamnese: Medikamenteneinnahme		
- keine	306	49,9
- Blutverdünner	69	11,3
- Blutdrucksenker	139	22,7
- Diabetesmedikamente	6	1,0
- Psychopharmaka	13	2,1
- Schmerzmittel	12	2,0
- sonstige	59	9,6
- Kombinationen (> 3)	7	1,1
- keine Angaben	2	0,3

3.4 Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Anschaffungskosten für das Grundgerät Sapphire plus und den Lesion Detection Ansatz inklusive Kamera betragen 13.246,13 Euro.

Die durchschnittliche ärztliche Leistung pro Patient und Untersuchung erfordert durchschnittlich 7 Minuten. Darin sind inkludiert: Aufklärung, Untersuchung und Dokumentation. Bei einem ärztlichem Stundensatz von durchschnittlich 240 € pro Stunde – damit sind alle Kosten für Personal, Gerätschaften, Instrumente, Miete und anderen Nebenkosten abgedeckt – ergibt sich ein Kostenfaktor von 28,00 Euro. Damit sind auch die Verbrauchskosten wie Hygieneschutz, Fotodokumentation etc. abgedeckt.

Unter Berücksichtigung von 613 untersuchten Patienten ergibt sich eine Gesamtsumme von 17.164,00 Euro, ohne dass dabei auch nur eine einzige potentiell maligne Läsion, echte Präkanzerose oder Karzinom detektiert wurde.

3.5 Akzeptanz

Die zusätzliche kostenlose Untersuchung wurde von den angefragten Patienten (N = 626) bis auf 13 Ausnahmen sehr gut angenommen. Unter den 13 ablehnenden Patienten waren 11 Männer und 2 Frauen, die alle 78 Jahre oder älter waren.

3.6 Literaturrecherche

Die in der PubMed-Literaturrecherche für die Stichwörter "Autofluorescence" and/or "Chemoluminescence" and "oral lesion" and/or "OPMD" and/or "OSCC" gefundenen Studien sind mit der Patientencharakteristik, den Selektionskriterien, der Klinikstruktur, der Intervention, den Ergebnissen und der Schlussfolgerung synoptisch in den Tabellen 8 und 9 zusammengefasst. Die wesentlichen Aussagen aus diesen Studien lauten:

- Alle lichteoptischen Verfahren mit oder ohne chemische Verstärker haben eine hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität.
- Nicht immer wurde die histopathologische Beurteilung zur Referenzbeurteilung zu Grunde gelegt.
- Die Untersuchungen erfolgten an stark vorselektionierten Patientenkollektiven als weiterführende Untersuchung.
- Die Vorteile in der Detektion von Präkanzerosen/OSCC gegenüber konventioneller klinischer Diagnostik sind bei asymptomatischen Patienten nicht belegt.
- Für den routinemäßigen Einsatz in einer allgemeinen Zahnarztpraxis sind diese Verfahren nicht geeignet.
- In speziellen Kliniken können diese Zusatzuntersuchungen zur Differenzierung von suspekten Läsionen hilfreich sein.
- Es liegen keine prospektiv randomisierten Studien vor, wobei diese ethisch wohl kaum durchführbar sein werden, da der Standard die Histologie wäre.
- Der Ein-/Ausschluss nicht eindeutig gefärbter/fluoreszierender Bereiche wurde nicht klar definiert.

Tab. 8: Übersicht über Chemolumineszenz (CL)-Studien¹ zur Detektion von oralen potentiell malignen Erkrankungen (OPMD) und oral squamous cell carcinoma (OSCC). Modifiziert nach Rashid und Warnakulasuriya [Rashid und Warnakulasuriya 2015]

Autor Studysite Intervention	Läsionen-Anzahl Selection criteria	Population Befunde	Sensitivität	Spezifität [PPV/NPV]	Ergebnisse	Schlußfolgerung
[Huber et al. 2004] USA, Spezialklinik Vizi-Lite®	N=219 Zahnärztliche Routinekontrolle	216 Benigne Läsio- nen, 3 OPMD Histo: N=6	- Keine Histo	- Keine Histo	1 OPMD und 32 benigne Läsionen mit CL gefunden	Viele positive Be- funde bei Hyperke- ratinose / Inflam- mation
[Ram und Siar 2005] Malaysia, Spezialklinik Vizi-Lite®	N=46 >35 Jahre, mit V.a./ anamnestisch OSCC/ OPMD oder high-risk	14 OSSC 26 OPMD 6 benigne Histo: N=31	OSSC: 100% Dysplasie:100%	14,2% PPV 80% NPV 100%	Keine okkulte Läsion mit CL gefunden, 6 falsch positive Befunde	Alle OSSC bereits makroskopisch er- kennbar gewesen
[Epstein et al. 2006] USA, Canada Spezialklinik Vizi-Lite®	N=138 Makroskopisch sichtbare Läsion oder follow-up nach OSCC	1 OSSC 123 Leukoplakien 2 Erythroplakien	- Keine Histo	- Keine Histo	2 okkulte Läsionen (1 SCC) nur mit CL gefun- den, 3 falsch negative Befunde, darunter 2 red- lesions	Red lesions schlechter mit CL darstellbar
[Kerr et al. 2006] USA, Spezialklinik Vizi-Lite®	N=487 Zahnärztliche Routi- nekontrolle, >40 Jahre, Raucher	127 OSSC/OPMD- suspekte & 360 nicht- suspekte Läsionen, Keine generelle Histo zur Bestätigung der Pathologie	- Keine Histo	- Keine Histo	61% der suspekten und 21% der nicht suspekten Läsionen mit CL positiv, 6 Leukoplakien nur mit CL darstellbar gewesen	Leukoplakien bes- ser als red lesions mit CL darstellbar

¹ PubMed-Research: Key words "chemoluminescence & oral cancer & clinical trials"

[Farah und McCullough 2007] Australien, Spezialklinik Vizi-Lite®	N=55 Überwiesen zur Abklärung einer "weißen" Läsion	1 OSSC 9 Dysplasien 45 benigne Prävalenz OSSC/Dysplasie:18%	OSSC: 100% Dysplasie:100%	0 % PPV 18% NPV 0%	45 falsch positive (benigne) Befunde mit CL	CL nicht hilfreich in der Differenzierung von benignen und (prä-) malignen Läsionen
[Oh und Laskin 2007] USA, Spezialklinik Vizi-Lite®	N=95 Zahnärztliche Routinekontrolle und sichtbare Läsion	95 Benigne Läsionen, Histo: N=2	- Keine Histo	- Keine Histo	CL mit Essigsäure erleichtert sehen, aber durch Lichtreflektion Sehen erschwert	Keine Vorteile durch CL
[Epstein et al. 2008] USA,Canada Spezialklinik Vizi-Lite®PLUS	N=97 Zahnärztliche Routinekontrolle und sichtbare Läsion	9 OSCC / 4 CIS 41 Dysplasien 43 benigne Prävalenz: OSCC/Dysplasie55%	- Keine Angaben, da bereits makroskopisch alle Läsionen sichtbar	- Keine Angaben, da bereits makroskopisch alle Läsionen sichtbar	Alle OSCC/OPMD mit CL erkannt, aber 43 falsch positive Befunde. Durch TBlau 1/3 der benignen Läsionen erkannt u. 100% OSCC/OPMD	CL mit TBlau reduziert falsch positive Rate
[McIntosh et al. 2009] Australien Spezialklinik MicroLux®/DL	N=50 Überwiesen zur Abklärung einer "weißen" Läsion	2 OSCC 7 Dysplasien 41 benigne Prävalenz: OSCC/Dysplasie 18%	Dysplasie/OSCC: 77,8 %	70,7% PPV 36,8% NPV 93,5%	2 falsch negative & 12 falsch positive Tests, keine weiteren Läsionen durch CL detektiert	CL nicht hilfreich in der Differenzierung von benignen, inflammatorischen und (prä-) malignen Läsionen
[Epstein et al. 2008] Indien Spezialklinik Vizi-Lite®PLUS	N=102 Klasse II Läsionen, die nach Auffassung der Untersucher keine weitere Beachtung bedürfen	1 OSCC 3 Dysplasien 98 benigne Prävalenz: OSCC/Dysplasie 4%	OSCC: 0 % Dysplasien: 0%	75,5% PPV 0 % NPV 94,8%	4 falsch negative & 24 falsch positive Tests, keine weiteren Läsionen durch CL detektiert	CL keine Vorteile in der Detektion von OSCC/OPMD

[Epstein et al. 2008] USA, Canada Spezialklinik Vizi-Lite® PLUS	N=97 Zahnärztliche Routi- nekontrolle und sichtbare Läsion	9 OSCC / 4 CIS 41 Dysplasien 43 benigne Prävalenz: OSCC/Dysplasie 55%	- Keine Angaben, da bereits makrosko- pisch alle Läsionen sichtbar	- Keine Angaben, da be- reits makroskopisch al- le Läsionen sichtbar	Alle OSCC/OPMD mit CL erkannt, aber 43 falsch positive Befunde. Durch TBlau 1/3 der benignen Läsionen erkannt u. 100% OSCC/OPMD	CL mit TBlau redu- ziert falsch positive Rate
[Awan et al. 2011] UK Spezialklinik Vizi-Lite®	N=126 Patn. mit weißen, roten oder gemisch- ten Läsionen	61 Leukoplakien 9 Erythroplakien 13 Keratosen 32 oraler Lichen 9 Candidosen 2 Fibrosen Histo: 44 Dysplasien 56 Benigne Befunde 10 keine Histo Prävalenz: OSCC/Dysplasie 34,9%	Dysplasie: 77,3% Leuko- /Erythroplakie: 77,1%	Dysplasie: 27,8% PPV 56,8% NPV 48,4% Leuko-/Erythroplakie: 26,8% PPV 39,5% NPV 66,7%	83% Leukoplakien und 50 % Erythroplakien rich- tig detektiert. Aber 72,2 % (N=52) falsch positive Befunde bei nicht - dysplastischen Läsionen.	CL geringe Spezifi- tät bei Dysplasien und sehr geringe Spezifität bei Erythroplakien
[Mojsa et al. 2012] Polen Spezialklinik Vizi-Lite® PLUS	N=41 Patn. mit sichtbaren Läsionen verdächtig auf OPMD	Histo bestätigte Diag- nosen: 1 OCSS 6 Dysplasien 34 benigne Läsionen Prävalenz: OSCC/Dysplasie 17%	- Keine Angaben, da bereits makrosko- pisch alle Läsionen sichtbar	- Keine Angaben, da be- reits makroskopisch al- le Läsionen sichtbar	TBlau war 100% sensitiv, 13 Fälle falsch positiv	CL mit TBlau redu- zierte falsch positi- ve Rate bei 3 Patn.
[Ujaoney et al. 2012] Indien Spezialklinik Vizi-Lite® & Vizi- Lite® PLUS	N=99 55 Patn. mit mindes- tens einer sichtba- ren Läsionen	OPMD/benigne 83% low risk 17% high risk Prävalenz: OSCC/Dysplasie 17%	Vizi-Lite®: 100% Vizi-Lite® PLUS: 59% TBlau allein: 59%	Vizi-Lite®: 1% Vizi-Lite® PLUS: 78% TBlau allein: 79%	TBlau erhöhte Sensitivi- tät und Spezifität der CL; für exakte Diagnose ist histopathologische Si- cherung notwendig	CL mit TBlau für Entwicklungsländer

[Ujaoney et al. 2012] Indien Spezialklinik Vizi-Lite®	N=30 Jeweils 10 Patn. mit makroskopisch "normal" erscheinender Mukosa, 10 klinisch V.a. OPMD und 10 klinisch V.a. OSCC	OSCC/OPMD/benigne 10 OSCC 9 Dysplasien 1 benigne 10 normal Prävalenz: OSCC/Dysplasie 63%	OSCC: 90% Dysplasie: 77,8%	Keine Angaben	Negativer Befund bei erosiven Läsionen, 1 von 3 war OSCC, 1 falsch positiver Befund bei einer Keratosis	CL ist sensitiv in der Detection von OPMD/OSCC mit keratotischer oder rot-weißer Charakteristik
[Ujaoney et al. 2012] Indien Spezialklinik Vizi-Lite® & TBlau	N=60 25 Pat. mit OPMD, 10 Pat. mit bekanntem OSCC & 25 high risk Pat. ohne makroskopisch Läsionen	Vizi-Lite® /TBlau allein (beide identisch): 63% Dysplasie 37% Benigne Alle Läsionen histologisch abgeklärt	Vizi-Lite®: 95.45% TBlau allein: 86.36% %	Vizi-Lite®: 84,6% TBlau allein: 76,9%	Vizi-Lite® und TBlau erkannten eine frühe epitheliale Dysplasie in einem high risk Patn mit normal erscheinender Mundschleimhaut.	Beide Verfahren sind equivalent
[Chaudhry et al. 2014] Indien Spezialklinik, Vizi-Lite® & TBlau	N=100 Pat. mit Leukoplakie	Vizi-Lite® /TBlau allein (beide identisch): 63% Dysplasie 37% Benigne 40 Läsionen histologisch abgeklärt	Vizi-Lite®: 84,84% TBlau allein: 42,4%	Vizi-Lite®: 41,17% PPV 73,68% NPV 58,33% DAC 70,0 % TBlau allein: 88,23% PPV 87,50% NPV 44,11% DAC 58,0 %	Vizi-Lite® und TBlau ergänzen sich in der Diagnostik früher epithelialer Dysplasien. TBlau ist effektiver in der Identifizierung schwerer-gradiger Dysplasien	TBlau ist effektiver in der Differenzierung high-risk von low-risk Dysplasien
[Kammerer et al. 2015] Deutschland Spezialklinik, Vizi-Lite® /PLUS	N=50 wurden zur weiteren Abklärung an Klinik überwiesen	6% Dysplasie 14% OSCC 40 (80%) Läsionen histologisch abgeklärt	Klinisch: 90 % Vizi-Lite®: 100% Vizi-Lite® +TBlau: 80%	Klinisch: 100% PPV 89% NPV 95% Vizi-Lite®: 30% PPV 26% NPV 100% Vizi-Lite® +TBlau: 98% PPV 89%	Alle OSCC klinisch erkannt, CL geringe Spezifität, CL + TBlau ein Fall falsch positiv bei Entzündung	Klinische Relevanz der CL + TBlau bei sichtbaren Läsionen gering

				NPV 95%		
[Awan et al. 2015] Saudi Arabien Spezialklinik Autofluoreszenz Vizi-Lite® Vizi-Lite® +TBlau:	N=126 Patn. mit weißen, roten oder gemischten Läsionen	61 Leukoplakien 9 Erythroplakien 13 Keratosen 32 oraler Lichen 9 Candidosen 2 Fibrosen Histo: 44 Dysplasien 56 Benigne Befunde 10 keine Histo Prävalenz: OSCC/Dysplasie 34,9%	Leuko-/Erythroplakie: Autofluoresz.: 87% Chemiluminesz.:77% CL mit TBlue:53% Dysplasie: Autofluoresz.: 84% Chemiluminesz.:77% CL mit TBlue:57%	Leuko-/Erythroplakie: Autofluoresz.: 21% Chemiluminesz.:27% CL mit TBlue:68% Dysplasie: Autofluoresz.: 15% Chemiluminesz.:28% CL mit TBlue:66%	Kombination höchste Spezifität. Zuverlässigkeit der Tests zur Identifikation von asymptomatischen OPMD/OSCC fehlen.	Tests in Spezialklinien etabliert, aber meist schon sichtbare Läsion. Studien zum Einsatz in der allgemeinärztlichen Praxis und asymptomatischen Pat. fehlen.

OSCC= oral squamous cell carcinoma

OPDM= oral potenziell malignant disorders

PPV = positive predictive value

NPV = negative predictive value

DAC = diagnostic accuracy

Pts-No= Patients number

TBlau = Toluidinblau

Tab. 9: Literaturübersicht über Autofluoreszenz (AL)-Studien² zur Detection von oralen prämaligen Erkrankungen (OPMD) und oral squamous cell carcinoma (OSCC). Modifiziert nach Kämmerer [Kammerer et al. 2015]

Autor Studysite Intervention	Läsionen-Anzahl Selection criteria	Population Befunde	Sensitivität	Spezifität [PPV/NPV]	Ergebnisse	Schlußfolgerung
[Lane et al. 2006] Kanada, BC Spezialklinik	N=50 Verlaufskontrolle nach OSCC oder Leukoplakie (BCCA-Longi- tudinal-Studien Teilnehmer)	11 Dysplasien/CIS 33 OSCC 6 normal Histo: N=40 Prävalenz OSCC/Dysplasie:88%	98% OSCC: 100% Dysplasie: 91%	100 % PPV 10% NPV 86%	-	Zusätzliches Untersuchungs- verfahren; verbessert aber nicht Spezifität
[Huff et al. 2009] USA, Privatklinik/Allge- meinzahnarzt	N=959 12 Jahre follow- up mit klinischer Untersuchung alle 12 Monate; N= 905 12 Jahre follow- up mit AL alle 12 Monate	Klinisch: 8 benigne Läsionen AL: 8 Dysplasien, 2 benigne Läsionen Prävalenz OSCC/Dysplasie: 0,9%	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	Prävalenz von kli- nisch erkannten Schleimhautläsion steigt mit AL von 0,83 auf 1,3%	AL sollte in Allgemeinzahnärzt- liche Praxis integriert werden
[Mehrotra et al. 2010] Indien Spezialklinik	N=156 Klasse II Läsio- nen, die nach Auffassung der Untersucher kei- ner weiteren Be- achtung bedürfen	1 OSCC 11 Dysplasien 144 benigne Prävalenz: OSCC/Dysplasie 7,7%	50% OSCC: 100 % Dysplasien: 45 %	38,9% PPV 6,4 % NPV 90,3 %	6 falsch negative & 88 falsch positive Tests,	AL keine Vorteile in der Detek- tion von OSCC/OPMD gegen- über konventioneller klinischer Diagnostik

² PubMed-Research: Key words "autofluorescence & oral cancer & clinical trials"

[Truelove et al. 2011] USA, Privatklinik/Allgemeinzahnarzt	N=69 (620 Patn. 18-85 Jahre) Zahnärztliche Routinekontrolle & akute	Histologie: 2 Leukoplakien, 5 Dysplasien, 2 Inflammation Prävalenz OSSC/ Dysplasie: keine Angaben	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	Mit AL wurden 28 mehr Läsionen entdeckt	Zusätzlich zur klinischen Untersuchung werden mit AL 11,1% mehr "Veränderungen" entdeckt. Unklar bleibt allerdings, ob es sich um OPMD/OSCC handelt
[Awan et al. 2011] England, Spezialklinik	N=126 (Patn. >16 Jahre zur Abklärung einer weißen, roten oder kombinierten Läsion)	Klinisch: 61 Leukoplakien, 9 Erythroplakien 43 Leichen/Candidasis/ Fibrosis Histo: 44 Dysplasien 56 Benigne Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 34,9%	Dysplasie: 84,1% Leuko- /Erythroplakie:87,1%	Dysplasie: 15,5% PPV 37,8% NPV 61,1% Leuko- /Erythroplakie: 21,4% PPV 58,1% NPV 57,1%	7 falsch negative Ergebnisse, hohe falsch positive Rate bei Keratosen	Hohe Sensitivität und geringe Spezifität in der Unterscheidung von OPMD und benignen klinisch sichtbaren Läsionen
[Koch et al. 2011] Deutschland, Spezialklinik	N=78 Überwiesen zur Abklärung einer makroskopisch sichtbaren Läsion	30 OSSC 3 Dysplasien 45 benigne Läsionen	OSSC: 93% OSCC/Dysplasie:94%	16% PPV 45% NPV 77%	Hohe Sensitivität aber geringe Spezifität für OSCC/ Dysplasie, besonders bei OSCC mit Hyperkeratosen	Autofluoreszenz nicht hilfreich in der Differenzierung von benignen Läsionen und OSCC/ OPMD, insbesondere nicht bei roten Läsionen. Hier generell Histologie
[Scheer et al. 2011] Deutschland, Spezialklinik	N=64 Patienten zur Abklärung einer OPMD	8 OSCC 4 Dysplasien 52 benigne Läsionen Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 18,8%	100% OSSC: 100% Dysplasie:100%	80,8% PPV 54,5% NPV 100%	Hohe Sensitivität (falsch negativ 0%) aber geringe Spezifität (10/52 falsch positiv)	Autofluoreszenz hilfreich in der Differenzierung normaler Mucosa von OSCC/ OPMD, aber nicht in der Differenzierung von benignen Läsionen und OSCC/ OPMD

[Rana et al. 2012] Deutschland, Spezialklinik	N=123 Patienten zur Abklärung einer OPMD	37 Leukoplakien 74 Lichen planus 12 benigne Läsionen 45 benigne Läsionen Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 4,9%	Dysplasie: 100%	Dysplasie: 74%	Hohe Sensitivität aber geringe Spezifität besonders bei Dysplasie.	Autofluoreszenz führt zu einer Überdiagnose und nicht notwendigen Biopsien, wenn nicht im Zentrum angewandt
[Paderni et al. 2011] Italien, Spezialklinik	N=175 Patienten zur Abklärung einer oralen Läsion	Histo: 28 OSCC 29 Dysplasien 118 benigne Läsionen Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 32,5%	OSSC: 96,4% Dysplasie: 71%	-	Geringe Sensitivität	Autofluoreszenz kann Histologie nicht ersetzen
[Farah et al. 2012] Australien, Spezialklinik	N=118 Patienten zur Abklärung einer weißen, roten oder gemischten Läsion	Histo: 27 Dysplasien 91 benigne Läsionen Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 22,9%	30% (keine Unterteilung für OSSC und Dysplasie)	63% PPV 19% NPV 75%	Hohe Rate (N=53) falsch positiver Befunde	Makroskopische Inspektion ist akkurater in der Befundung/Differentialdiagnose von OPMD/ OSCC
[Marzouki et al. 2012] USA Spezialklinik	N=85 Anamnestisch: Rauchen, Alkohol oder Head & Neck Cancer	Histo: 33 OSCC/OPMD Prävalenz OSSC/ Dysplasie: keine Angabe	Dysplasie: 92%	Dysplasie: 77%	5 der 33 OSCC/OPMD Läsionen nur mit AFL erkannt	AL kann zusätzliche Informationen bei high-risk Patienten liefern
[McNamara et al. 2012] USA Spezialklinik	N=95 Routinekontrolle	Histo: 1 OSCC 2 Dysplasien 32 benigne Läsionen Prävalenz OSSC/ Dysplasie: 2,1%	-	-	1 falsch negativer Test und 47 falsch positive Befunde	AL schwierig zu bewerten, da hohe falsch positiv Befundrate

[Hanken et al. 2013] Deutschland Spezialklinik	N=120 mit suspekter Läsion zur weiteren Abklärung Weißes Licht vs. AFL (VELscope)	Histo: 1 OSCC 49 Dysplasien 12 benigne Läsionen	VELscope 22% Weißes Licht 76% Kombination 98%	VELscope 8,4% Weißes Licht 33% Kombination 42%	8 falsch positive Testergebnisse	AFL allein geringe Sensitivität und Spezifität, Kombination zur Differenzierung
[Bhatia et al. 2014] Australien Allgemeinzahnarzt →Spezialklinik	305 Routine-Patn. N=222 suspekte Läsionen zur weiteren Abklärung	Histo: 1 OSCC 9 Dysplasien 212 benigne Läsionen	VELscope 64% klinisch 44% Kombination 74%	VELscope 54% klinisch 99% Kombination 42%	61 Läsionen nur mit AFL entdeckt	Für die zahnärztliche Routineuntersuchung geeignet, entdeckt mehr Läsionen

4. Diskussion

4.1 Früherkennung von oralen potentiell malignen Läsionen (OPML) und Mundhöhlenkarzinomen mittels SpLD

Nach Untersuchung von 613 Patienten in einer Allgemeinzahnarztpraxis konnte das primäre Studienziel, das in einer Früherkennung von potentiell malignen Läsionen/OSCC durch Screeninguntersuchungen mittels SpLD bestand, nicht erreicht werden. So wurde keine einzige Läsion, die nicht bereits makroskopisch (ohne Hilfsmittel) erkennbar war, durch Autofluoreszenz entdeckt. Auch in der weiteren Differenzierung der makroskopisch detektierten Läsionen war das SpLD nicht hilfreich. Da keine einzige Präkanzerose/OSCC detektiert wurde, konnten nur die Spezifität mit 91,4 %, die falsch-positiv-Rate mit 8,6 % und der negative Vorhersagewert mit 100 % berechnet werden. Sensitivität, falsch-negativ-Rate und positiver Vorhersagewert konnten nicht berechnet werden.

Die Ursachen hierfür dürften vor allem die relativ geringe Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen in Deutschland sein. Bei einer geschätzten Inzidenz von rund 13.800 Mundhöhlenkarzinom-Fällen für 2014 ergibt sich bei einer Bevölkerungszahl von 80,62 Millionen³ eine Inzidenz von einem Fall auf rund 5.800 Patienten. Dabei muss aber beachtet werden, dass hierin auch die Bevölkerungsgruppe < 18 Jahre enthalten ist, die ein sehr geringes Risiko für orale Karzinome aufweist. In der vorliegenden Studie waren Patienten unter 18 Jahre ausgeschlossen. Unklar bleibt in dieser Betrachtung auch die Inzidenz von oralen Präkanzerosen, die sich potentiell stationär oder regredient verhalten können.

Zum Screening auf Mundhöhlenkarzinomen mit Autofluoreszenz in der Allgemeinzahnärztlichen Praxis liegen nur wenige Untersuchungen vor. So berichten Huff et al. bei einem generellen Screening mit Autofluoreszenz über eine Detektionsrate von 0.83 %, wovon keine einzige histologisch gesichert Läsion (prä-) maligne war [Huff et al. 2009]. Die Inzidenz der oralen Leukoplakie in der Normalpopulation wird auf 0,5 - 3,4 % (2,6 %; 95% C.I. 1,72 - 2.74) und die Rate der malignen Transformation auf 0 - 17,5 % geschätzt [Kumar et al. 2013, Georgakopoulou et al. 2011, Gorsky und Epstein 2011, Amagasa et al. 2011, Bschorer et al. 1992]. In einer Metaanalyse mit 992 Patienten aus 14 nicht-randomisierten Studien konnte durch die Exzision der

³ https://www.google.de/search?q=einwohner+deutschland&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=eNBeVdmKEchH9UOqZg4AE

Leukoplakie die maligne Transformationsrate signifikant ($p = .003$) gesenkt werden [Mehanna et al. 2009]. Der Anteil anderer oraler Präkanzerosen – einschließlich der Leukoplakie – die sich letztlich in ein invasives Karzinom entwickeln, ist unbekannt [Panwar et al. 2014, Pentenero et al. 2014, Balasundaram et al. 2014, Giaretti et al. 2012, Hullmann und Reichert 2011]. Dagegen scheint die Bedeutung von individuellen genetischen Instabilitäten, Polymorphismen und Co-Faktoren gesichert [Giaretti et al. 2012, Hillbertz et al. 2012, Skorodumova et al. 2012].

Ungeachtet der eigenen Ergebnisse sind die Erwartungen an die Autofluoreszenzdiagnostik im aktuellen Schrifttum sehr hoch [Vigneswaran und Williams 2014, Bhatia et al. 2014].

4.2 Screening bei Personen mit Risikofaktoren

4.2.1 Risikofaktoren

Als gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung von Mundhöhlenkarzinomen gelten übermäßiger Alkoholkonsum und Rauchen, wobei die Effekte stark Zeit- und Dosisabhängig sind [Huber und Tantiwongkosi 2014, Gonzales et al. 2014, de Menezes et al. 2013, Scocciati et al. 2013, van Zyl und Bunn 2012, Zygogianni et al. 2011, Ayoub et al. 2015]. Tabak enthält rund 2000 verschiedene Substanzen, wovon rund 300 als kanzerogen gelten [Das und Nagpal 2002, Li et al. 2015, Sheth et al. 2015, Lippman et al. 2005]. Insbesondere die hydrophilen Substanzen können lange im Speichel persistieren und so auch noch nach dem eigentlichen Rauchvorgang ihre kanzerogene Wirkung entfalten [Lippman et al. 2005, Homann et al. 2000].

Aufgrund der bekannten Risikofaktoren – insbesondere Nikotin und Alkohol – wäre eine primäre Prävention durch Vermeidung der Noxen möglich. Bekanntermaßen sind Raucher und Alkoholtrinker größtenteils wenig einsichtig und bereit, diese Verhaltensweisen freiwillig abzustellen. Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, scheint ein Screening selbst in der Subgruppe der "alkoholtrinkenden Raucher" nicht effektiver zu sein, allerdings hatten lediglich 5 Patienten aktuell überdurchschnittlichen Alkoholkonsum angegeben.

4.2.2 Screening in Risikokollektiven

Die Anzahl der Patienten mit aktivem Rauchen ($N = 141$) und regelmäßigem bzw. überdurchschnittlichem Alkoholgenuß ($N = 5$) war in der untersuchten Population ext-

rem gering. Es gab nicht einen Patienten, der beide Risikofaktoren angegeben hatte. Insbesondere beim Alkoholkonsum muss eine fehlende Selbstkritik bzw. Scham der Patienten vor der Bekanntgabe der tatsächlichen Trinkmenge angenommen werden. In anderen Untersuchungen betrug der Anteil der aktuellen Raucher 50 – 62 % und der mehr als 20 g/d Alkohol trinkenden Personen 60 – 70 % [Hanken et al. 2013, Bhatia et al. 2013, Bhatia et al. 2014]. Beide Risikofaktoren wiesen 15 % der Patienten auf. Andererseits kann bei diesen Angaben ein Selektionsbias nicht sicher ausgeschlossen werden, da die meisten Publikationen aus onkologisch spezialisierten Kliniken stammen. Andererseits ist gut bekannt, dass diese Risikopatienten sich nicht regelmäßig in zahnärztliche Behandlung begeben. Selbst Patienten mit bereits klinisch erkennbaren Tumoren gehen meist erst dann zum Zahnarzt, wenn Symptome auftreten, die die Patienten erheblich beeinträchtigen. Diese Verhaltensmentalität dürfte den nicht zurückgehenden Anteil fortgeschrittener Tumorstadien bei Ersttherapie und damit auch die stagnierenden Überlebensraten erklären. Aus Sicht der Verfasserin wird bei diesen Risikopatienten selbst ein kostenloses klinisches Screening nicht erfolgreich sein, da sich diese Patienten dem Screening entziehen.

Deshalb muss die Effektivität eines Screenings bei Personen mit ein oder mehreren bekannten Risikofaktoren unter Studienbedingungen evaluiert werden. Radoi und Luce zufolge dürfte es aber schwierig werden, Gruppen mit einem klinisch relevant erhöhtem Erkrankungsrisiko zu definieren [Radoi und Luce 2013]. Die Früherkennung von oralen Präkanzerosen würde andererseits die Möglichkeit einer Chemoprävention (COX-2-Hemmer, Aspirin, Retinoide etc.) innerhalb klinischer Studien ermöglichen [William 2012, Rosebush et al. 2011]. Auf jeden Fall würde aber die Früherkennung von potentiell malignen Läsionen bzw. frühen Mundhöhlenkarzinomen die therapeutischen Maßnahmen reduzieren und damit die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Unklar ist bis dato, ob die klinische Inspektion oder aber ergänzende lichtoptische Verfahren die Früherkennung von potentiell malignen Läsionen bzw. frühen Mundhöhlenkarzinomen verbessern können. Während die anfänglichen Ergebnisse [DenMat 2013] zu den lichtoptischen Verfahren (Chemolumineszenz, Autofluoreszenz) sehr euphorisch waren, ist in den letzten zwei Jahren eine gewisse Ernüchterung aufgrund neuerer Studienergebnisse eingetreten. So waren die Fluoreszenzverfahren in Normalkollektiven nicht besser als die klinische Inspektion und Palpation der Mundhöhle [Ayoub et al. 2015, McNamara et al. 2012, Farah et al. 2012, Huber

2009, Balevi 2007]. Wie auch die eigenen Ergebnisse zeigen, ist der routinemäßige Einsatz dieser optischen Zusatzverfahren in der allgemeinärztlichen Praxis – schon aus Kosten-Nutzen-Überlegungen – nicht zu empfehlen [Rashid und Warnakulasuriya 2015, Bhatia et al. 2014, Lopez-Jornet und De la Mano-Espinosa 2011]. Bei selektierten Patienten mit Risikofaktoren oder -läsionen könnte die weiterführende Untersuchung jedoch hilfreich sein. Andererseits wurden selbst bei Patienten mit Präkanzerosen und histologischer Sicherung für die Fluoreszenzverfahren eine Sensitivität von 22% und eine Spezifität von lediglich 8,4% angegeben [Hanken et al. 2013]. In Studien mit Hochrisikopatienten (N = 85: Alkohol und Nikotin und/oder Hals-Kopfkrebs in der Anamnese [Marzouki et al. 2012]; N = 289: OPMD bekannt [Rana et al. 2012], N = 64: Plattenepithelkarzinom oder OPMD in der Anamnese [Scheer et al. 2011]; N = 126: OPMD [Awan et al. 2011], N = 102: sichtbare Läsion [Mehrotra et al. 2010]), fiel die Sensitivität mit 0 – 100 % und die Spezifität mit 74 – 81 % deutlich besser aus. Mit einem positiven Vorhersagewert (Testgenauigkeit) von 54,5 % und einem negativen Vorhersagewert (Trennfähigkeit) von 100 % wurde selbst in Hochrisikokollektiven nur die Hälfte der Kranken richtig erkannt. Als durchaus hilfreich zeigten sich Autofluoreszenzverfahren in der Differenzierung von makroskopisch sichtbaren Läsionen in invasive und nicht-invasive Läsionen [Matsumoto 2011], sowie der Festlegung von Lokalisation und Ausdehnung [Fricain 2011]. Die Unterscheidung von high- und low-risk OPMD ist mit den Fluoreszenzverfahren nicht sicher möglich [Awan et al. 2011].

Die in den Tabellen 8 und 9 zusammengestellten Ergebnisse der Literaturrecherche zur Chemolumineszenz und Autofluoreszenz lassen nachfolgende Schlußfolgerungen zu:

- Hoher Selektionsbias bei den untersuchten Patienten (bereits makroskopisch sichtbare Läsionen),
- viele Untersuchungen aus dem asiatischen Raum, wo infolge Rauchen und geringerem sozioökonomischem Status per se eine höhere Inzidenz für Mundhöhlenkarzinome besteht,
- Fluoreszenz erfolgte meist in hochspezialisierten Zentren zur weiteren Differenzierung,
- viele Patienten wiesen bereits Risikofaktoren auf,
- kleine Fallzahlen und Unizentrität,

- Spezifität ist hoch, aber hohe Rate falsch positiver Befunde,
- Sensitivität und positiver prädiktiver Wert in der Differenzierung von Präkanzerosen/OSCC und benignen Läsionen ist gering und
- histologische / zytologische Sicherung erfolgte zumeist unabhängig von den lichtoptischen Zusatzuntersuchungen.

Gleich drei Metaanalysen [Rashid und Warnakulasuriya 2015, Kammerer et al. 2015, Macey et al. 2015] zu den derzeit verfügbaren optischen Detektionssystemen aus dem Jahr 2015 kommen zu dem konsistenten Ergebnis, dass keines der verfügbaren Systeme in der Grundversorgung der allgemein Zahnärztlichen Praxis eingesetzt werden sollte. Diese Fluoreszenzsysteme sollten ausschließlich zur weiteren Abklärung von optisch und / oder palpatorisch auffälligen Läsionen in speziellen Zentren vorgehalten werden.

4.3 Kosten - Nutzen Analyse des Screenings

Das Ziel von Screeninguntersuchungen ist die Erkennung von Risikofaktoren für das Auftreten von Erkrankungen, Präkanzerosen oder asymptomatischen Frühformen der Erkrankung. Da hierbei eine vermeintlich gesunde Population untersucht wird, müssen an ein Screeningverfahren hohe ethische Anforderungen gestellt werden. Voraussetzungen für Screeningprogramme sind die Erfüllung aller der nachstehenden Punkte [ACS 2015, Wikipedia 2015].

- die zu screenende Krankheit muss für die Volksgesundheit von Bedeutung sein,
- die Krankheit muss behandelbar sein,
- die Prognose muss bei im Krankheitsverlauf früher beginnender Behandlung deutlich besser sein,
- die Untersuchung muss von der Bevölkerung akzeptiert und gut angenommen werden,
- das Testverfahren soll eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, d. h. der Test soll die gesuchte Erkrankung (die bestehenden Risikofaktoren) mit möglichst großer Sicherheit nachweisen oder ausschließen können,
- die Untersuchung soll zeit- und kostengünstig sein,
- die Untersuchung soll den zu Untersuchenden möglichst wenig belasten und
- Screeningprogramme müssen qualitätsgesichert ablaufen.

International ist die Bezahlung von ärztlichen Vorsorgeleistungen akzeptiert. In den USA würden 92 % aller Patienten für die kostenpflichtige Screeninguntersuchung auf Mundhöhlenkarzinom zahlen [Paulis 2009]. Die eigenen Ergebnisse und Erfahrungen bestätigen, dass die Untersuchung von den angefragten Patienten gut angenommen wurde und sich keiner der Untersuchten über die Untersuchung beschwerte. Diese Untersuchung war im Rahmen der Studie kostenfrei. Da die Autofluoreszenzdiagnostik nicht im Erstattungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung enthalten ist, müsste diese Leistung als Mehrkostenleistung mit mindestens 28 € / Untersuchung abgerechnet werden. Laut der Herstellerfirma (http://www.denmat.com/lesion-detection_sapphire-plus-lesion) sind die laufenden Kosten (Hygieneschutz, Strom, Fotodokumentation) für das SpLD, gegenüber den Mitbewerbern, am geringsten (Tab. 10). Hierbei bleibt aber der Anschaffungspreis unberücksichtigt.

Aus Sicht der Autorin muss es wegen des fehlenden Nutzens ethisch kritisch gesehen werden, wenn diese Leistung den Patienten gegen Geld angeboten werden sollte.

Tab. 10: Vergleich verschiedener Autofluoreszenzverfahren (Quelle; http://www.denmat.com/lesion-detection_sapphire-plus-lesion)

Sapphire Plus Lesion Detection Has Everything Your Practice Needs

Device	Early Detection with Immediate Results	Covered by Insurance	Multi-Use Light	Photo Documentation	No Acid Rinse Required	Cost Per Patient*
Sapphire Plus Lesion Detection	✓	✓	✓	✓	✓	\$2.50
ViziLite Plus by Zila	✓	✓				\$24.95
Identafi by Trimara	✓	✓			✓	\$4.00
Microlux by AdDent	✓	✓				\$8.97 for rinse
Orascoptic DK by Kerr	✓	✓				\$9.50 for rinse

Bei einer minimalen Kostenkalkulation würde sich das Screening auf Mundhöhlenkarzinome auf 17.164,00 Euro für 613 Patienten belaufen, ohne dass dadurch nur eine einzige – und schon gar nicht lebensbedrohliche – Erkrankung erkannt wurde. Wie in der aktuellen Diskussion zum Mammographiescreening muss sich jedes Screeningprogramm an der Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Lebens-

qualität bei gleichzeitiger Vermeidung einer Übertherapie bei harmlosen IDEL's (Intraductal epithelial lesions) messen [Otto und Blecher 2014, WHO 2014, Screening-Group 2015]. Die Gesellschaft der Versicherungsnehmer wird sich letztlich fragen müssen, wieviel Geld sie bereit ist auszugeben, um eine orale Präkanzerose bzw. ein Mundhöhlenkarzinom im Anfangsstadium zu erkennen. Unabhängig von der Möglichkeit der Früherkennung bleibt die Frage, ob diese zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen kann.

Balevi [Balevi 2007, Balevi 2011] hat das Autofluoreszenz-Screening einer Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen. Unter Benutzung von Daten aus der Literatur und Betrachtung eines allgemein Zahnärztlichen Patientenkollektivs von ≥ 40 Jahren mit makroskopisch sichtbaren Läsionen konnte der positive Vorhersagewert (Genauigkeit, positiver prädiktiver Wert) mit lediglich 8,11 % bestimmt werden. Auch unter den ökonomischen Bedingungen des amerikanischen Gesundheitssystems kann ein routinemäßiger Einsatz der Autofluoreszenz selbst bei älteren und high-risk Patienten mit makroskopisch sichtbaren Läsionen nicht empfohlen werden. Den Einsatz von Autofluoreszenz-Systemen zur weiteren Abklärung von makroskopisch auffälligen Läsionen hält er nur bei einem positiven Vorhersagewert von > 10 % als kostendeckend und effektiv. Diese Systeme sollten deshalb, wenn überhaupt, ausschließlich in Referenzkliniken / Krebszentren vorgehalten werden [Patton et al. 2008, Kammerer et al. 2015, Ayoub et al. 2015]. Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, war das SpLD auch in der Differenzierung von bereits makroskopisch erkennbaren Läsionen – zumindest in einer Allgemein Zahnärztlichen Praxis – nicht weiter hilfreich. Im Ergebnis der Literaturrecherche können lichtoptische Systeme in spezialisierten Kliniken zur Differenzierung von suspekten Läsionen hilfreich sein. Aber auch hier zeigte sich eine hohe Rate falsch positiver Befunde und eine geringe Sensitivität sowie positiver prädiktiver Wert in der Differenzierung von Präkanzerosen/OSCC und benignen Läsionen.

Die eigenen Ergebnisse und Erfahrungen bestätigen, dass die Untersuchung mit den nicht invasiven Fluoreszenzverfahren, leicht und schnell durchführbar ist und die Patienten praktisch nicht beeinträchtigt. Diese Ansicht wird auch von anderen Untersuchern geteilt [Bhatia et al. 2013, Bhatia et al. 2014]. Im Ergebnis der eigenen Untersuchungen muss der klinische Nutzen der optischen Verfahren im Allgemeinen und Speziellen kritisch hinterfragt werden.

4.4 Diskussion von Stärken und Schwächen der Studie

Nach Wissen der Autorin ist dies die erste Arbeit in Deutschland, in der in einer Allgemeinzahnarztpraxis unter Routinebedingungen das Sapphire™ plus Lesion Detection System - als Vertreter der Autoimmunfluoreszenz - mit dem Ziel der Früherkennung von OPML/OSCC untersucht wurde. Die Untersuchung wurde prospektiv durchgeführt und sollte auch weitere Risikofaktoren, die eine "Einengung" des Risikokollektivs ermöglicht, definieren. Erstmals wurde die Akzeptanz einer solchen Untersuchung analysiert. Eine Kosten-Nutzen-Analyse ist für eine privatwirtschaftlich geführte Praxis sehr wichtig, so dass diese – allerdings mit negativem Ergebnis – vorgenommen wurde. Bei einem negativen Studienergebnis ist es ethisch nicht vertretbar, diese Untersuchung den Patienten als selbst zu zahlende Leistung anzubieten. Eine weitere Stärke ist das follow-up bei allen 53 gefundenen klinischen Läsionen, so dass falsch negative Ergebnisse ausgeschlossen werden konnten.

Diese unizentrische Studie hat auch Schwächen. Bei einer geschätzten Inzidenz von rund 13.800 OSCC Fällen bezogen auf 80,62 Millionen in Deutschland lebenden Menschen kommt ein OSCC Fall auf rund 5.800 Patienten. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass das Risiko mit zunehmendem Alter steigt. So wurden unter 18-jährige Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Um den Nutzen eines flächendeckenden Screenings zu überprüfen, müsste eine multizentrische Studie mit sehr großer Patientenzahl erfolgen. Diese Fragestellung kann schon aus Kostengründen nicht in einer privaten Allgemeinzahnarztpraxis geleistet werden. Um diese Fragestellung letztlich zu beantworten, wäre eine Studie zur Versorgungsforschung mit externem finanziellem Sponsoring erforderlich.

Andererseits wird durch die Autorin angezweifelt, dass ein flächendeckendes Screening der Gesamtbevölkerung mittels optischer Zusatzuntersuchungen einen positiven Nutzen-Kosten-Effekt erzielt. Wesentlich nutzbringender wäre die gründliche klinische Untersuchung. Zudem müssten "echte" Risikopatienten (Raucher, Alkoholabusus, niedriger sozioökonomischer Status, höheres Alter und Prothesenträger) freiwillig zum Allgemeinzahnarzt gehen.

5. Zusammenfassung

Krebserkrankungen der Mundhöhle werden häufig erst sehr spät erkannt, weil Patienten die Frühsymptome ignorieren und selbst Zahnärzte unspezifische Läsionen verkennen oder übersehen. Fortgeschrittene maligne Mundhöhlenkarzinome (OSCC) implizieren eine umfangreiche invasive Behandlung mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und limitierten Prognose trotz aller Therapiefortschritte. Die Früherkennung von OSCC bzw. deren Vorläuferläsionen wäre daher sehr wünschenswert.

Neu entwickelte optische Verfahren (Chemolumineszenz = CL, Autofluoreszenz = AFL) sollen zur Verbesserung der Früherkennung von potentiell malignen Läsionen (OPML)/OSCC beitragen. In speziellen Kliniken werden diese Verfahren für die Differentialdiagnose "benigne Läsion" von "OPML/OSCC" genutzt. Klinische Untersuchungen zum Stellenwert der Autofluoreszenz mit dem Sapphire^R plus Lesion Detection System (SpLD) in der Allgemeinzahnarztpraxis zur Erkennung von klinisch okkulten OPML sind praktisch nicht verfügbar.

Ziele der vorgelegten prospektiven Studie waren die Verbesserung der Früherkennung von OPML/OSCC mittels SpLD Autofluoreszenzdiagnostik gegenüber alleiniger klinischer Untersuchung in einer Allgemeinzahnarztpraxis und eine Kosten-Nutzen-Analyse.

Von 613 untersuchten Patienten zeigte sich bei 53 (8,6%) bereits makroskopische (ohne Hilfsmittel) eine Auffälligkeit in der Mundschleimhaut, die auch in der AFL erkannt wurden. Es fand sich keine einzige suspekten Läsion in der Autoimmunfluoreszenz, die nicht bereits klinisch inspektorisch erkennbar gewesen war. 49 der 53 Befunde wurden bereits makroskopisch als benigne eingestuft, lediglich bei 4 suspekten Befunden erfolgte eine weitere Abklärung mittels Bürstenzytologie. Dabei ergab sich in allen Fällen hyperkeratotische Mundschleimhaut ohne Anhalt für Malignität oder Spezifität. Von den 53 Patienten mit auffälligem Befund wurden 51 nachuntersucht, wobei die Läsion nicht mehr nachweisbar war bzw. unverändert bestand.

Die Spezifität des SpLD betrug 91,4 % und die Falsch-Positiv-Rate 8,6%. Sensitivität und falsch-negativ-Rate waren nicht berechenbar. Der Anteil von Risikopatienten (Alkohol und Rauchen) war sehr gering.

Die kostenlose Untersuchung selbst wurde von den Patienten gut angenommen und als nicht unangenehm empfunden.

Die Kosten-Nutzen-Analyse zeigt jedoch, dass der routinemäßige Einsatz des SpLD mit ca. 28 € pro Untersuchung und Gesamtkosten von rund 17.164,00 Euro (N = 613) – ohne dass dabei auch nur eine OPML/OSCC detektiert wurde – sehr hoch sind. Es scheint ethisch bedenklich, klinisch gesunden Patienten die Autoimmunfluoreszenz als zahnärztliche Leistung gegen Entgelt (IGEL) in der Praxis anzubieten. Die eigenen Ergebnisse bestätigen eine Literaturrecherche, wonach der Einsatz optischer Systeme (Chemolumineszenz, Autoimmunfluoreszenz) in der allgemein Zahnärztlichen Praxis zur Detektion von potentiell malignen Läsionen bzw. Frühformen des Mundhöhlenkarzinoms nicht geeignet sind.

6. Thesen

1. Krebserkrankungen der Mundhöhle (OSCC) und des Rachens stehen weltweit an 6. Stelle aller Krebserkrankungen. In Deutschland wurden für 2014 bei Männern rund 10.000 und bei Frauen rund 4.000 Neuerkrankungen erwartet.
2. Die Mortalität oropharyngealer Karzinome ist mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 48% (Männer) 61% (Frauen) hoch. Dies ist vor allem durch eine fehlende Früherkennung bedingt.
3. Optische Systeme (Chemolumineszenz, Autoimmunfluoreszenz) können die Früherkennung von potentiell malignen Läsionen (OPML) und frühen OSCC verbessern.
4. In einer prospektiven, bevölkerungsbezogenen Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob in einer Allgemeinzahnarztpraxis die Früherkennung von OPML/OSCC durch Autofluoreszenzdiagnostik, hier das Sapphire^R plus Lesion Detection System (SpLD), gegenüber alleiniger klinischer Untersuchung, verbessert werden kann. Zudem wurde untersucht ob das SPLD die Differentialdiagnose von makroskopisch erkennbaren Läsionen verbessert.
5. Untersucht wurden 308 Männer und 305 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 51 Jahren. Aktives Rauchen wurde von 141 (23 %) und ein nicht mehr unbedenklicher Alkoholkonsum von nur 5 (0,8 %) Patienten angegeben.
6. Makroskopisch fanden sich bei 53 (8,6 %) Patienten auffällige Läsionen, die als benigne eingestuft wurden. Lediglich in 4 Fällen war der Befund suspekt, so dass eine Bürstenzytologie erfolgte. Diese ergaben in allen 4 Fällen hyperkeratotische Mundschleimhaut.
7. Mit dem SpLD wurden alle makroskopisch sichtbaren Befunde bestätigt. Mit SpLD allein fand sich keine weitere Läsion. Die Spezifität betrug 91,4 % und die falsch positiv-Rate 8,6 %. Die Sensitivität ist nicht berechenbar.
8. Weitere Risikofaktoren (Eigenanamnese, Familienanamnese, Alter, dentale Anamnese, Begleiterkrankungen, Medikamente) konnten nicht bestimmt werden.
9. Die Akzeptanz zur Teilnahme an der kostenlosen Untersuchung im Rahmen der Studie war hoch.
10. Die Kosten-Nutzen-Analyse – die Untersuchung kostet ca. 28 € / Patient und für alle untersuchten Patienten 17.164,00 € - fällt negativ aus. Ein Screening mit SpLD und anderen optischen Verfahren in der Allgemeinzahnarztpraxis kann nicht empfohlen werden.

11. Im internationalen Schrifttum besteht Konsens, dass optische Systeme derzeit nur in Zentren zur Differenzierung makroskopisch suspekter Läsionen eingesetzt werden sollten.
12. Stärken der Studie sind die Durchführung in der Routine einer Allgemeinzahnärztlichen Praxis, das follow-up und die Kosten-Nutzen-Analyse. Schwächen sind die Unizentrität, die relativ geringe Fallzahl und das Fehlen eines "echten" Risikokollektivs.
13. Zukünftige Studien zur Vermeidung von oralen Präkanzerosen/OSCC sollten sich auf Aufklärung und Prävention – Vermeidung von Alkohol und Rauchen – beziehen. In naher Zukunft wären die Auswirkungen der HPV-Impfung gegen Zervixkarzinom auf die OPML/OSCC-Inzidenz untersuchenswert. In ferner Zukunft könnten Protein- und/oder Gensignaturen das individuelle Risiko möglicherweise besser vorhersagen.

7. Anlagen

ANLAGE 1

Sabine Reinhardt
Zahnärztin
Timmermannsstrat 6
18055 Rostock

zap-reinhardt@arcor.de
+49 170 2905853
0381/6501537
0381/683626

Patienten-Information

Möglichkeit der Früherkennung von Präkanzerosen und Karzinomen der Mundhöhle mittels Sapphire plus Lesion Detection^R. Eine prospektive Studie in einer Allgemeinzahnarztpraxis.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

zunächst möchten wir Ihnen sehr für Ihre Bereitschaft danken, eine Teilnahme an dieser Studie zu erwägen. Ohne eine derartige Bereitschaft wäre ein Fortschritt in der Behandlung von bösartigen Erkrankungen nicht möglich. Dieses Informationsblatt soll Ihnen helfen, die Studie besser zu verstehen.

Jährlich erkranken in Deutschland rund 14.000 Patienten an Mundkrebs. Häufig entsteht dieser Krebs über Vorstufen (sog. Präkanzerosen). Durch frühzeitige Entdeckung dieser Vorstufen und nachfolgender Behandlung kann die Entstehung von Mundhöhlenkrebs verhindert werden. Da diese Veränderungen mit dem bloßen Auge kaum oder gar nicht sichtbar sind, werden diese häufig erst zu spät erkannt.

In unserer Praxis führen wir eine Untersuchung zur verbesserten Früherkennung mit einer speziellen Technologie durch. Dabei wird mittels Licht einer besonderen Wellenlänge die Mundschleimhaut zum Fluoreszieren angeregt. Gesundes Gewebe zeigt dabei eine grünliche Farbe, während verändertes Gewebe wenig bis gar nicht leuchtet.

Diese Untersuchung ist völlig schmerzfrei und wird ohne Medikamente und Nebenwirkungen in kürzester Zeit durchgeführt. Das Untersuchungsergebnis wird Ihnen sofort mitgeteilt. Im Falle eines auffälligen Befundes wird eine weitere Abklärung an der Uni-Zahn-Klinik empfohlen [Bhatia et al. 2014].

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kostenlos. Die Vorschriften der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden eingehalten. Es werden nur anonymisierte Daten ohne Namensnennung erfasst.

Wenn Sie mit der Studienteilnahme einverstanden sind, bitten wir Sie die beiliegende Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Herzlichen Dank.
Ihre Zahnärztin Sabine Reinhardt

ANLAGE 2

Sabine Reinhardt
 Zahnärztin
 Timmermannsstrat 6
 18055 Rostock

zap-reinhardt@arcor.de
 +49 170 2905853
 0381/6501537
 0381/683626

Einwilligungserklärung
 zur Teilnahme am Forschungsvorhaben

Möglichkeit der Früherkennung von Präkanzerosen und Karzinomen der Mundhöhle mittels Sapphire plus Lesion Detection^R. Eine prospektive Studie in einer Allgemeinzahnarztpraxis.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch die behandelnde Zahnärztin, Frau Sabine Reinhardt über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten klinischen Prüfung aufgeklärt wurde.

Ich habe die Patienteninformation gelesen, fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Mir wurde ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit mich zu entscheiden.

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:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronische Datenträger aufgezeichnet und ohne Namensnennung durch Frau Reinhardt ausgewertet werden. Eine Weitergabe der Daten an Dritte findet nicht statt. Im Falle eines auffälligen Befundes erfolgt eine Überweisung an die Uni-Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Direktor: Prof. Dr. Dr. B. Frerich) Schillingallee 35, Rostock.

Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt ganz und gar freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile für meine weitere zahnärztliche Behandlung / Versorgung entstehen.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligung erhalten.

Rostock, den.....2015

Zahnärztin S. Reinhardt

.....
 Unterschrift Patient/-in

ANLAGE 3

Sabine Reinhardt Zahnärztin Timmermannsstrat 6 18055 Rostock	zap-reinhardt@arcor.de +49 170 2905853 0381/6501537 0381/683626
--	--

Fragebogen

Ifd.Nr.....

Geschlecht: männlich weiblich**Beruf::** _____**Alter:** _____ Jahre **Größe:** _____ cm**Gewicht:** _____ Kg**Gibt es in Ihrer Familie Fälle von Mundkrebs?** nein ja unbekannt**Leiden Sie an einer chronischen Erkrankung?:** nein jawenn ja, welche: Herz Lunge Diabetes Psyche Schmerzen sonstige.....**Haben Sie in der Vergangenheit eine Krebserkrankung durchgemacht bzw. sind Sie z. Zt. an Krebs erkrankt?** nein ja**Rauchen :** nein ja ja, früher

wenn ja: Menge in PackYears _____

Mehr als unbedenklicher* Alkoholkonsum?: nein ja ja, früher (....Jahre) ja, derzeit (....Jahre)

* als unbedenklich für die Mundschleimhautl gilt : ≤ 40g Alkohol pro Tag, d.h. etwa 1l Bier; ca. 400ml Sekt; ca. 0,5l Wein; ca. 140ml Spirituosen

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente: nein jawenn ja, welche: Blutverdünner Blutdrucksenker Diabetesmedikamente Psychopharmaka Schmerzmittel sonstige.....

Danke !

11. References

- ACS. 2015. (American Cancer Society) American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer>
- AMAGASA, T., YAMASHIRO, M. & UZAWA, N. 2011. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *Int J Clin Oncol*, 16, 5-14.
- ATKINSON, J. C., HARVEY, K. E., DOMINGO, D. L., TRUJILLO, M. I., GUADAGNINI, J. P., GOLLINS, S., GIRI, N., HART, T. C. & ALTER, B. P. 2008. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Dis*, 14, 419-27.
- AWAN, K. H., MORGAN, P. R. & WARNAKULASURIYA, S. 2011. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*, 47, 274-7.
- AWAN, K. H., MORGAN, P. R. & WARNAKULASURIYA, S. 2015. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders-a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig*, 19, 2267-72.
- AYOUB, H. M., NEWCOMB, T. L., MCCOMBS, G. B. & BONNIE, M. 2015. The Use of Fluorescence Technology versus Visual and Tactile Examination in the Detection of Oral Lesions: A Pilot Study. *J Dent Hyg*, 89, 63-71.
- BAGAN, J., SARRION, G. & JIMENEZ, Y. 2010. Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol*, 46, 414-7.
- BALASUNDARAM, I., PAYNE, K. F., AL-HADAD, I., ALIBHAI, M., THOMAS, S. & BHANDARI, R. 2014. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J Oral Pathol Med*, 43, 239-44.
- BALEVI, B. 2007. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc*, 73, 603-6.
- BALEVI, B. 2011. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol*, 39, 171-6.
- BAYKUL, T., YILMAZ, H. H., AYDIN, U., AYDIN, M. A., AKSOY, M. & YILDIRIM, D. 2010. Early diagnosis of oral cancer. *J Int Med Res*, 38, 737-49.
- BHATIA, N., LALLA, Y., VU, A. N. & FARAH, C. S. 2013. Advances in optical adjunctive AIDS for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. *Int J Dent*, 2013, 194029.

BHATIA, N., MATIAS, M. A. & FARAH, C. S. 2014. Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncol*, 50, 1012-9.

BLITZER, G. C., SMITH, M. A., HARRIS, S. L. & KIMPLE, R. J. 2014. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 88, 761-70.

BRENDLE, S. A., BYWATERS, S. M. & CHRISTENSEN, N. D. 2014. Pathogenesis of infection by human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol*, 45, 47-57.

BSCHORER, R., FRERICH, B., GEHRKE, G., SACHSE, R., GARTNER, H. V. & SCHWENZER, N. 1992. [Oral leukoplakias--a histopathological and retrospective study]. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl*, 80, 347-50.

BURKHARDT, A. 2006. Die Bürstenbiopsie – Theorie und Praxis einer neuen Methode zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Z. 2006; 2: 28-35. Z. Berufsverbandes deut. Oralchirurgen*, 2, 28-35.

CHAUDHRY, A., MANJUNATH, M., ASHWATAPPA, D., KRISHNA, S. & KRISHNA, A. G. 2014. Comparison of chemiluminescence and toluidine blue in the diagnosis of dysplasia in leukoplakia: a cross-sectional study. *J Investig Clin Dent*.

CHIU, Y. W., TU, H. F., WANG, I. K., WU, C. H., CHANG, K. W., LIU, T. Y. & KAO, S. Y. 2010. The implication of osteopontin (OPN) expression and genetic polymorphisms of OPN promoter in oral carcinogenesis. *Oral Oncol*, 46, 302-6.

COBOS-FUENTES, M. J., MARTINEZ-SAHUQUILLO-MARQUEZ, A., GALLARDO-CASTILLO, I., ARMAS-PADRON, J. R., MORENO-FERNANDEZ, A. & BULLON-FERNANDEZ, P. 2009. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14, e514-20.

DAS, B. R. & NAGPAL, J. K. 2002. Understanding the biology of oral cancer. *Med Sci Monit*, 8, Ra258-67.

DE MENEZES, R. F., BERGMANN, A. & THULER, L. C. 2013. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 4965-72.

DE ROSSI, S. S. & CIARROCCA, K. 2014. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*, 58, 299-313.

DENMAT 2013. DenMat, LED dental's VELscope Vx: saving lives by detecting oral cancer early. *Compend Contin Educ Dent*, 34, 74.

DGMKG. 2010. (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie) Leitlinie zur Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn- Mund und Kieferheilkunde. www.mkg-chirurgie.de/

DIONNE, K. R., WARNAKULASURIYA, S., ZAIN, R. B. & CHEONG, S. C. 2015. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer*, 136, 503-15.

- EL-MOFTY, S. K. 2014. Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: an update with special reference to HPV-related carcinomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 19, e377-85.
- EPSTEIN, J. B., GORSKY, M., LONKY, S., SILVERMAN, S., JR., EPSTEIN, J. D. & BRIDE, M. 2006. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dentist*, 26, 171-4.
- EPSTEIN, J. B., SILVERMAN, S., JR., EPSTEIN, J. D., LONKY, S. A. & BRIDE, M. A. 2008. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol*, 44, 538-44.
- FARAH, C. S. & MCCULLOUGH, M. J. 2007. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol*, 43, 820-4.
- FARAH, C. S., MCINTOSH, L., GEORGIU, A. & MCCULLOUGH, M. J. 2012. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck*, 34, 856-62.
- FINE, J. D. & MELLERIO, J. E. 2009. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol*, 61, 387-402; quiz 403-4.
- FLORIANO, P. N., ABRAM, T., TAYLOR, L., LE, C., TALAVERA, H., NGUYEN, M., RAJA, R., GILLENWATER, A., MCDEVITT, J. & VIGNESWARAN, N. 2015. Programmable bio-nanochip-based cytologic testing of oral potentially malignant disorders in Fanconi anemia. *Oral Dis*, 21, 593-601.
- FRICAIN, J. C. 2011. [Autofluorescence for the detection of potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity lining]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 112, 16-21.
- GAO, S., NIELSEN, B. S., KROGDAHL, A., SORENSEN, J. A., TAGESEN, J., DABELSTEEN, S., DABELSTEEN, E. & ANDREASEN, P. A. 2010. Epigenetic alterations of the SERPINE1 gene in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Genes Chromosomes Cancer*, 49, 526-38.
- GEORGAKOPOULOU, E. A., TROUPIS, T. G., TROUPIS, G. & GORGOU LIS, V. G. 2011. Update of the cancer-associated molecular mechanisms in oral lichen planus, a disease with possible premalignant nature. *J buon*, 16, 613-6.
- GIARETTI, W., PENTENERO, M., GANDOLFO, S. & CASTAGNOLA, P. 2012. Chromosomal instability, aneuploidy and routine high-resolution DNA content analysis in oral cancer risk evaluation. *Future Oncol*, 8, 1257-71.
- GOMEZ, I., SEOANE, J., VARELA-CENTELLES, P., DIZ, P. & TAKKOU CHE, B. 2009. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci*, 117, 541-6.
- GOMEZ, I., WARNAKULASURIYA, S., VARELA-CENTELLES, P. I., LOPEZ-JORNET, P., SUAREZ-CUNQUEIRO, M., DIZ-DIOS, P. & SEOANE, J. 2010. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? *Oral Dis*, 16, 333-42.

GONZALES, J. F., BARNARD, N. D., JENKINS, D. J., LANOU, A. J., DAVIS, B., SAXE, G. & LEVIN, S. 2014. Applying the precautionary principle to nutrition and cancer. *J Am Coll Nutr*, 33, 239-46.

GORSKY, M. & EPSTEIN, J. B. 2011. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 111, 461-4.

GREIN CAVALCANTI, L., LYKO, K. F., ARAUJO, R. L., AMENABAR, J. M., BONFIM, C. & TORRES-PEREIRA, C. C. 2015. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 1024-6.

GUPTA, S. & JAWANDA, M. K. 2015. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol*, 60, 222-9.

HANKEN, H., KRAATZ, J., SMEETS, R., HEILAND, M., ASSAF, A. T., BLESSMANN, M., EICHHORN, W., CLAUDITZ, T. S., GROBE, A., KOLK, A. & RANA, M. 2013. The detection of oral pre-malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope) - a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med*, 9, 23.

HASHIBE, M. & STURGIS, E. M. 2013. Epidemiology of oral-cavity and oropharyngeal carcinomas: controlling a tobacco epidemic while a human papillomavirus epidemic emerges. *Otolaryngol Clin North Am*, 46, 507-20.

HILLBERTZ, N. S., HIRSCH, J. M., JALOULI, J., JALOULI, M. M. & SAND, L. 2012. Viral and molecular aspects of oral cancer. *Anticancer Res*, 32, 4201-12.

HOMANN, N., TILLONEN, J., MEURMAN, J. H., RINTAMAKI, H., LINDQVIST, C., RAUTIO, M., JOUSIMIES-SOMER, H. & SALASPURO, M. 2000. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*, 21, 663-8.

HUBBERS, C. U. & AKGUL, B. 2015. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence*, 6, 244-8.

HUBER, M. A. 2009. Assessment of the VELscope as an adjunctive examination tool. *Tex Dent J*, 126, 528-35.

HUBER, M. A., BSOU, S. A. & TEREZHALMY, G. T. 2004. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int*, 35, 378-84.

HUBER, M. A. & TANTIWONGKOSI, B. 2014. Oral and oropharyngeal cancer. *Med Clin North Am*, 98, 1299-321.

HUFF, K., STARK, P. C. & SOLOMON, L. W. 2009. Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice. *Gen Dent*, 57, 34-8.

HULLMANN, M., REICHERT, T. E., DAHSE, R., VON EGGELING, F., PISTNER, H., KOSMEHL, H. & DRIEMEL, O. 2007. [Oral cytology: historical development, current status, and perspectives]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 11, 1-9.

HULLMANN, M. M. & REICHERT, T. E. 2011. [Current concepts in diagnosis and treatment of oral malignant tumors]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54, 1083-8.

INAMOTO, Y., SHAH, N. N., SAVANI, B. N., SHAW, B. E., ABRAHAM, A. A., AHMED, I. A., AKPEK, G., ATSUTA, Y., BAKER, K. S., BASAK, G. W., BITAN, M., DEFILIPP, Z., GREGORY, T. K., GREINIX, H. T., HAMADANI, M., HAMILTON, B. K., HAYASHI, R. J., JACOBSON, D. A., KAMBLE, R. T., KASOW, K. A., KHERA, N., LAZARUS, H. M., MALONE, A. K., LUPO-STANGHELLINI, M. T., MARGOSSIAN, S. P., MUFFLY, L. S., NORKIN, M., RAMANATHAN, M., SALOOJA, N. & SCHOEMANS, H. 2015. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation.

JALOULI, J., JALOULI, M. M., SAPKOTA, D., IBRAHIM, S. O., LARSSON, P. A. & SAND, L. 2012. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res*, 32, 571-80.

JIMSON, S., BALACHADER, N., ANITA, N. & BABU, R. 2015. Immunologically mediated oral diseases. *J Pharm Bioallied Sci*, 7, S209-12.

KAMMERER, P. W., RAHIMI-NEDJAT, R. K., ZIEBART, T., BEMSCH, A., WALTER, C., AL-NAWAS, B. & KOCH, F. P. 2015. A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions-clinical evaluation and review of the literature. *Clin Oral Investig*, 19, 459-66.

KATO, K., HARA, A., KUNO, T., MORI, H., YAMASHITA, T., TOIDA, M. & SHIBATA, T. 2006. Aberrant promoter hypermethylation of p16 and MGMT genes in oral squamous cell carcinomas and the surrounding normal mucosa. *J Cancer Res Clin Oncol*, 132, 735-43.

KATSANOS, K. H., RODA, G., BRYGO, A., DELAPORTE, E. & COLOMBEL, J. F. 2015. Oral Cancer and Oral Precancerous Lesions in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*, 9, 1043-52.

KERR, A. R., SIROIS, D. A. & EPSTEIN, J. B. 2006. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J Clin Dent*, 17, 59-63.

KEY, T. J., ALLEN, N. E., SPENCER, E. A. & TRAVIS, R. C. 2002. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*, 360, 861-868.

KHAJURIA, N. & METGUD, R. 2015. Role of bacteria in oral carcinogenesis. *Indian J Dent*, 6, 37-43.

KOCH, F. P., KAEMMERER, P. W., BIESTERFELD, S., KUNKEL, M. & WAGNER, W. 2011. Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions--a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Investig*, 15, 975-82.

KOIS, J. C. & TRUELOVE, E. 2006. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today*, 25, 94, 96-7.

KRUGER, M., PABST, A. M., WALTER, C., SAGHEB, K., GUNTHER, C., BLATT, S., WEISE, K., AL-NAWAS, B. & ZIEBART, T. 2014. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *J Craniomaxillofac Surg*, 42, 1506-14.

KUMAR, A., CASCARINI, L., MCCAUL, J. A., KERAWALA, C. J., COOMBES, D., GODDEN, D. & BRENNAN, P. A. 2013. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51, 377-83.

LANE, P. M., GILHULY, T., WHITEHEAD, P., ZENG, H., POH, C. F., NG, S., WILLIAMS, P. M., ZHANG, L., ROSIN, M. P. & MACAULAY, C. E. 2006. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt*, 11, 024006.

LI, W. C., LEE, P. L., CHOU, I. C., CHANG, W. J., LIN, S. C. & CHANG, K. W. 2015. Molecular and cellular cues of diet-associated oral carcinogenesis--with an emphasis on areca-nut-induced oral cancer development. *J Oral Pathol Med*, 44, 167-77.

LIESE, J. 2014. Beurteilung oraler potentiell maligner Veränderungen mittels intravitraler Olympus-Endozytologie versus Histopathologie.
www.d-nb.info/1067208925/34

LIPPMAN, S. M., SUDBO, J. & HONG, W. K. 2005. Oral cancer prevention and the evolution of molecular-targeted drug development. *J Clin Oncol*, 23, 346-56.

LOPEZ-JORNET, P. & DE LA MANO-ESPINOSA, T. 2011. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg*, 9, 97-100.

MA, J. M., ZHOU, T. J., WANG, R., SHAN, J., WU, Y. N., SONG, X. L., GU, N. & FAN, Y. 2014. Brush biopsy with DNA-image cytometry: a useful and noninvasive method for monitoring malignant transformation of potentially malignant oral disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271, 3291-5.

MACEY, R., WALSH, T., BROCKLEHURST, P., KERR, A. R., LIU, J. L., LINGEN, M. W., OGDEN, G. R., WARNAKULASURIYA, S. & SCULLY, C. 2015. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd010276.

MARICHALAR-MENDIA, X., RODRIGUEZ-TOJO, M. J., ACHA-SAGREDO, A., REY-BARJA, N. & AGUIRRE-URIZAR, J. M. 2010. Oral cancer and polymorphism of ethanol metabolising genes. *Oral Oncol*, 46, 9-13.

MARTIN-HERNAN, F., SANCHEZ-HERNANDEZ, J. G., CANO, J., CAMPO, J. & DEL ROMERO, J. 2013. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18, e439-44.

MARZOUKI, H. Z., TUONG VI VU, T., YWAKIM, R., CHAUVIN, P., HANLEY, J. & KOST, K. M. 2012. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant

lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 41, 164-8.

MASSEROT, C., PEFFAULT DE LATOUR, R., ROCHA, V., LEBLANC, T., RIGOLET, A., PASCAL, F., JANIN, A., SOULIER, J., GLUCKMAN, E. & SOCIE, G. 2008. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 113, 3315-22.

MATSUMOTO, K. 2011. [Detection of potentially malignant and malignant lesions of oral cavity using autofluorescence visualization device]. *Kokubyo Gakkai Zasshi*, 78, 73-80.

MCINTOSH, L., MCCULLOUGH, M. J. & FARAH, C. S. 2009. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol*, 45, e227-31.

MCNAMARA, K. K., MARTIN, B. D., EVANS, E. W. & KALMAR, J. R. 2012. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 114, 636-43.

MCPARLAND, H. & WARNAKULASURIYA, S. 2012. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam-a review. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 589569.

MEHANNA, H. M., RATTAY, T., SMITH, J. & MCCONKEY, C. C. 2009. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*, 31, 1600-9.

MEHROTRA, R., SINGH, M., THOMAS, S., NAIR, P., PANDYA, S., NIGAM, N. S. & SHUKLA, P. 2010. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc*, 141, 151-6.

MEURMAN, J. H. 2010. Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Oncol*, 46, 411-3.

MISHRA, R. 2012. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncol*, 48, 578-84.

MOJSA, I., KACZMARZYK, T., ZALESKA, M., STYPULKOWSKA, J., ZAPALA-POSPIECH, A. & SADECKI, D. 2012. Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *J Craniofac Surg*, 23, e162-4.

NCI. 2015. Oral Cancer Screening—for health professionals (PDQ®). www.cancer.gov/types/head.../oral-screening-pdq

OH, E. S. & LASKIN, D. M. 2007. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 424-6.

OMURA, K. 2014. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 19, 423-30.

- OTTO, P. M. & BLECHER, C. B. 2014. Controversies surrounding screening mammography. *Mo Med*, 111, 439-43.
- PADERNI, C., COMPILATO, D., CARINCI, F., NARDI, G., RODOLICO, V., LO MUZIO, L., SPINELLI, G., MAZZOTTA, M. & CAMPISI, G. 2011. Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 24, 121-8.
- PANWAR, A., LINDAU, R. & WIELAND, A. 2014. Management for premalignant lesions of the oral cavity. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14, 349-57.
- PATTON, L. L., EPSTEIN, J. B. & KERR, A. R. 2008. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc*, 139, 896-905; quiz 993-4.
- PAULIS, M. 2009. The influence of patient education by the dental hygienist: acceptance of the fluorescence oral cancer exam. *J Dent Hyg*, 83, 134-40.
- PEKTAS, Z. O., KESKIN, A., GUNHAN, O. & KARSLIOGLU, Y. 2006. Evaluation of nuclear morphometry and DNA ploidy status for detection of malignant and premalignant oral lesions: quantitative cytologic assessment and review of methods for cytomorphometric measurements. *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 628-35.
- PENTENERO, M., MELETI, M., VESCOVI, P. & GANDOLFO, S. 2014. Oral proliferative verrucous leucoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br J Dermatol*, 170, 1039-47.
- POH, C. F., MACAULAY, C. E., ZHANG, L. & ROSIN, M. P. 2009. Tracing the "at-risk" oral mucosa field with autofluorescence: steps toward clinical impact. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2, 401-4.
- PRABHU, S. R. & WILSON, D. F. 2013. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Aust Dent J*, 58, 2-10; quiz 125.
- PUNAL-RIOBOO, J., VARELA-LEMA, L., BARROS-DIOS, J. M., JUIZ-CRESPO, M. A. & RUANO-RAVINA, A. 2010. [Occupation as a risk factor for oral and pharyngeal cancer]. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 61, 375-83.
- RADOI, L. & LUCE, D. 2013. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol*, 41, 97-109, e78-91.
- RAM, S. & SIAR, C. H. 2005. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34, 521-7.
- RANA, M., ZAPF, A., KUEHLE, M., GELLRICH, N. C. & ECKARDT, A. M. 2012. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*, 21, 460-6.
- RASHID, A. & WARNAKULASURIYA, S. 2015. The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol Med*, 44, 307-28.

REBOIRAS-LOPEZ, M. D., PEREZ-SAYANS, M., SOMOZA-MARTIN, J. M., GAYOSO-DIZ, P., BARROS-ANGUEIRA, F., GANDARA-REY, J. M. & GARCIA-GARCIA, A. 2012. Comparison of the Cytobrush(R), dermatological curette and oral CDx(R) brush test as methods for obtaining samples of RNA for molecular analysis of oral cytology. *Cytopathology*, 23, 192-7.

RETHMAN, M. P., CARPENTER, W., COHEN, E. E., EPSTEIN, J., EVANS, C. A., FLAITZ, C. M., GRAHAM, F. J., HUJOEL, P. P., KALMAR, J. R., KOCH, W. M., LAMBERT, P. M., LINGEN, M. W., OETTMEIER, B. W., JR., PATTON, L. L., PERKINS, D., REID, B. C., SCIUBBA, J. J., TOMAR, S. L., WYATT, A. D., JR., ARAVAMUDHAN, K., FRANTSVE-HAWLEY, J., CLEVELAND, J. L. & MEYER, D. M. 2010. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc*, 141, 509-20.

RHODUS, N. L. 2009. Oral cancer and precancer: improving outcomes. *Compend Contin Educ Dent*, 30, 486-8, 490-4, 496-8 passim; quiz 504, 520.

RHODUS, N. L., KERR, A. R. & PATEL, K. 2014. Oral cancer: leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am*, 58, 315-40.

RKI. 2015. Robert-Koch Institut: Krebs in Deutschland. www.rki.de

ROSEBUSH, M. S., RAO, S. K., SAMANT, S., GU, W., HANDORF, C. R., PFEFFER, L. M. & NOSRAT, C. A. 2011. Oral cancer: enduring characteristics and emerging trends. *J Tenn Dent Assoc*, 91, 24-7; quiz 28-9.

SAHEBJAMEE, M., MANSOURIAN, A., ETEMAD-MOGHADAM, S., SHAMSHIRI, A. R. & DERAKHSHAN, S. 2014. Conventional versus Papanicolaou-stained cytobrush biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Oral Health Dent Manag*, 13, 619-22.

SAMAN, D. M. 2012. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. *Head Neck Oncol*, 4, 1.

SAMBANDHAM, T., MASTHAN, K. M., KUMAR, M. S. & JHA, A. 2013. The application of vizilite in oral cancer. *J Clin Diagn Res*, 7, 185-6.

SAND, L. & JALOULI, J. 2014. Viruses and oral cancer. Is there a link? *Microbes Infect*, 16, 371-8.

SCHEER, M., NEUGEBAUER, J., DERMAN, A., FUSS, J., DREBBER, U. & ZOELLER, J. E. 2011. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 111, 568-77.

SCHULZ, M., REICHART, P. A., RAMSEIER, C. A. & BORNSTEIN, M. M. 2009. [Smokeless tobacco: a new risk factor for oral health? A review]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 119, 1095-109.

SCOCCIANTI, C., STRAIF, K. & ROMIEU, I. 2013. Recent evidence on alcohol and cancer epidemiology. *Future Oncol*, 9, 1315-22.

- SCREENING-GROUP, M. 2015. Mammographic breast cancer screening. Part II. Non-randomised comparisons: results similar to those of randomised trials. *Prescrire Int*, 24, 99-102.
- SCULLY, C. 2011. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16, e306-11.
- SEER. 2015. Surveillance, Epidemiology, and End Results: Cancer incidence in USA. [www: seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)
- SHETH, S. H., JOHNSON, D. E., KENSLER, T. W. & BAUMAN, J. E. 2015. Chemoprevention targets for tobacco-related head and neck cancer: past lessons and future directions. *Oral Oncol*, 51, 557-64.
- SKORODUMOVA, L. O., MURIAEV, A. A., VOLODINA, E. V., IVANOV, S., GNUCHEV, N. V., GEORGIEV, G. P. & LARIN, S. S. 2012. [Molecular risk markers for malignant transformation of oral mucosal leukoplakia]. *Vopr Onkol*, 58, 327-32.
- SUBA, Z. & UJPAL, M. 2007. Disorders of glucose metabolism and risk of oral cancer. *Fogorv Sz*, 100, 250-7, 243-9.
- SUN, T. P., CHING, C. T., CHENG, C. S., HUANG, S. H., CHEN, Y. J., HSIAO, C. S., CHANG, C. H., HUANG, S. Y., SHIEH, H. L., LIU, W. H., LIU, C. M. & CHEN, C. Y. 2010. The use of bioimpedance in the detection/screening of tongue cancer. *Cancer Epidemiol*, 34, 207-11.
- SUWALSKA, A., OWCZAREK, W. & FIEDOR, P. 2014. [Clinical usefulness of diagnostic methods for human papilloma virus dependent lesions]. *Pol Merkur Lekarski*, 36, 129-32.
- SYRJANEN, S., LODI, G., VON BULTZINGSLOWEN, I., ALIKO, A., ARDUINO, P., CAMPISI, G., CHALLACOMBE, S., FICARRA, G., FLAITZ, C., ZHOU, H. M., MAEDA, H., MILLER, C. & JONTELL, M. 2011. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis*, 17 Suppl 1, 58-72.
- TRUELOVE, E. L., DEAN, D., MALTBY, S., GRIFFITH, M., HUGGINS, K., GRIFFITH, M. & TAYLOR, S. 2011. Narrow band (light) imaging of oral mucosa in routine dental patients. Part I: Assessment of value in detection of mucosal changes. *Gen Dent*, 59, 281-9; quiz 290-1, 319-20.
- TRULLENQUE-ERIKSSON, A., MUNOZ-CORCUERA, M., CAMPO-TRAPERO, J., CANO-SANCHEZ, J. & BASCONES-MARTINEZ, A. 2009. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14, E210-6.
- UJAONEY, S., MOTWANI, M. B., DEGWEKAR, S., WADHWAN, V., ZADE, P., CHAUDHARY, M., HAZAREY, V., THAKRE, T. P. & MAMTANI, M. 2012. Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: A cross-sectional study. *BMC Clin Pathol*, 12, 6.
- UNDERNER, M., PERRIOT, J. & PEIFFER, G. 2012. [Smokeless tobacco]. *Presse Med*, 41, 3-9.

- USPS. 2015. (US Preventive Service) Oral Cancer Screening.
- VAN DER WAAL, I. 2015. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 20, e685-92.
- VAN ZYL, A. & BUNN, B. K. 2012. Clinical features of oral cancer. *Sadj*, 67, 566-9.
- VIEIRA, R. A., MINICUCCI, E. M., MARQUES, M. E. & MARQUES, S. A. 2012. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*, 87, 105-14.
- VIGNESWARAN, N. & WILLIAMS, M. D. 2014. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 26, 123-41.
- WEATHERSPOON, D. J., CHATTOPADHYAY, A., BOROUMAND, S. & GARCIA, I. 2015. Oral cavity and oropharyngeal cancer incidence trends and disparities in the United States: 2000-2010. *Cancer Epidemiol*.
- WEIGEL, S., BATZLER, W. U., DECKER, T., HENSE, H. W. & HEINDEL, W. 2009. Erste epidemiologische Analyse der Brustkrebsinzidenz und der Tumorcharakteristika nach Implementierung des populationsbezogenen digitalen Mammografie-Screening-Programms. *Fortschr Röntgenstr*, 181, 1144-1150.
- WHO 2014. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *WHO Position Paper on Mammography Screening*. Geneva: World Health Organization. www.euro.who.int
- Copyright (c) World Health Organization 2014. www.who.int
- WIKIPEDIA. 2015. Voraussetzungen für Screeningprogramme. <https://www.wikipedia.de>
- WILLIAM, W. N., JR. 2012. Oral premalignant lesions: any progress with systemic therapies? *Curr Opin Oncol*, 24, 205-10.
- WOLLINA, U., VERMA, S. B., ALI, F. M. & PATIL, K. 2015. Oral submucous fibrosis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 8, 193-204.
- ZYGOGIANNI, A. G., KYRGIAS, G., KARAKITSOS, P., PSYRRI, A., KOUVARIS, J., KELEKIS, N. & KOULOULIAS, V. 2011. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol*, 3, 2.