





Praxis für *Pathologie*

Dr. med. Simon Savin
Poststr. 6, 77652 Offenburg
Tel. 0781/30868
www.pathologie-savin.de

1. Pigmentierte Mundschleimhautläsionen

(20 Min.)

2. Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut und dessen Vorstufen

(15 Min.)

3. Stellenwert der Zytologie / DNA-Zytometrie in der Oralchirurgie

(15 Min.)

Die bläulich-bräunlich-schwarze Veränderung

Endogene Pigmentierungen:

Melanin: M. Addison, ethni. Pigmentierung, M. Peutz-Jeghers, Pigmentnävus, M. Melanom, Hämochromatose.

Lokale Pigmentierungen:

Systemische Pigmentzufuhr (Metalle, Medikamente)

Lokale Pigmentzufuhr (Amalgam, Schmutz...)

Pigmentfleck: Differentialdiagnosen

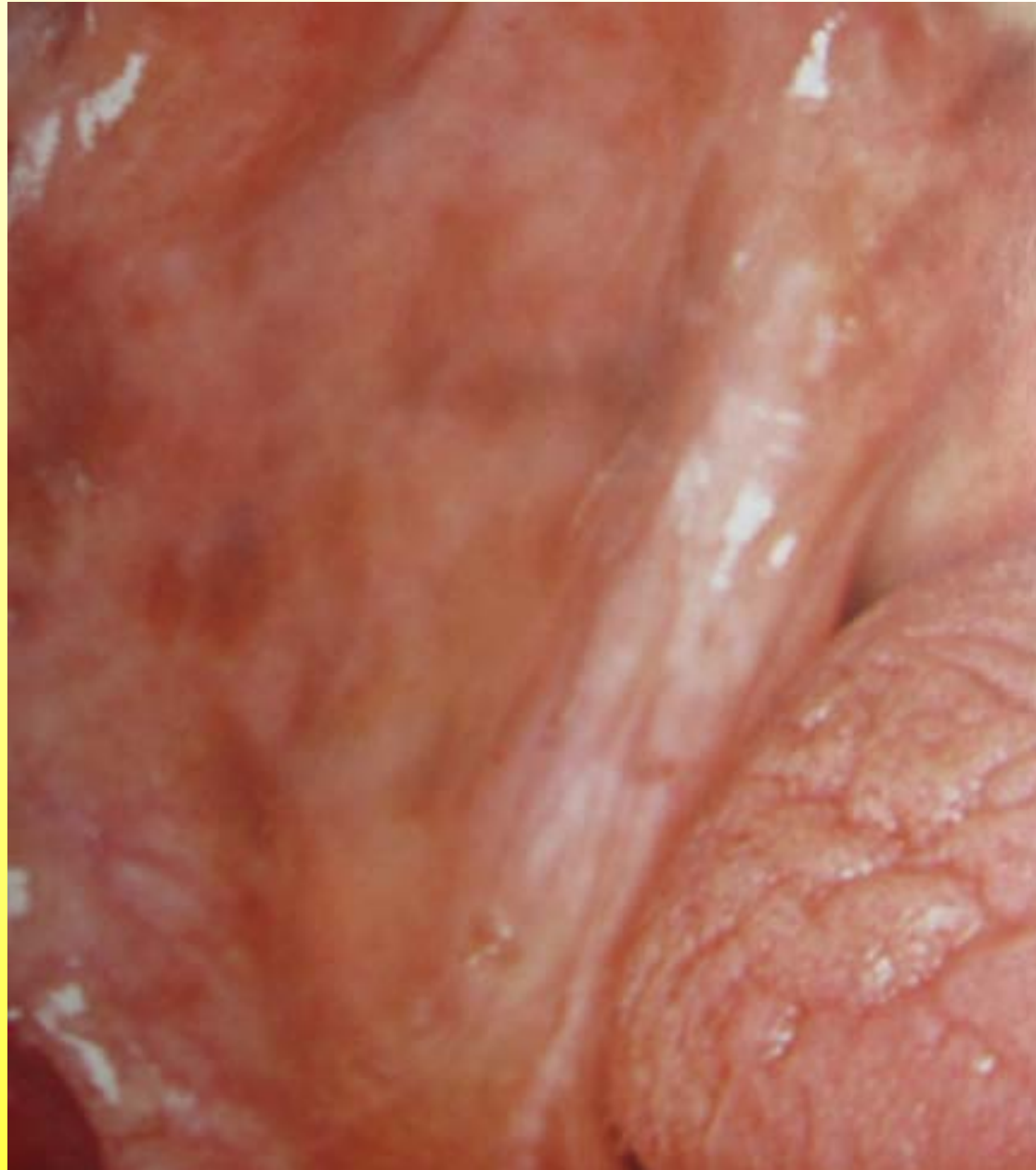
Hämatom: Traum voraus

Malignes Melanom: Kurze Anamnese, Größenveränderungen,
Prädilektionstelle Gaumen- Biopsie/Histologie!

Amalgmtattoo: Füllungstherapie in der Anamnese,
papatorisch unauffällig

Venektasien: Können mit Glasspatel ausgedrückt werden,
weiche Konstanz, lange Anamnese

Benigne Mundschleimhautpigmentierung



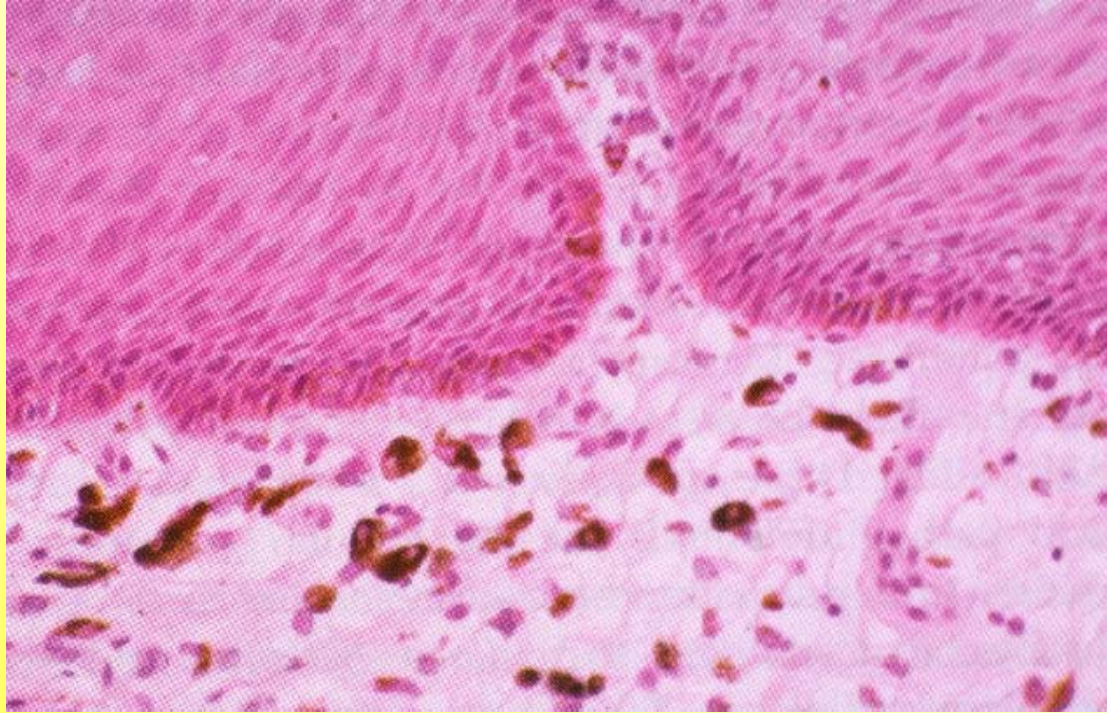
Melanoplakie

besonders bei

dunkelhaarigen



Melaninflecken, Sommersprossen
Lichen simplex,
besonders bei hellhaarigen





Addisonische Erkrankung (Nebennierenunterfunktion)



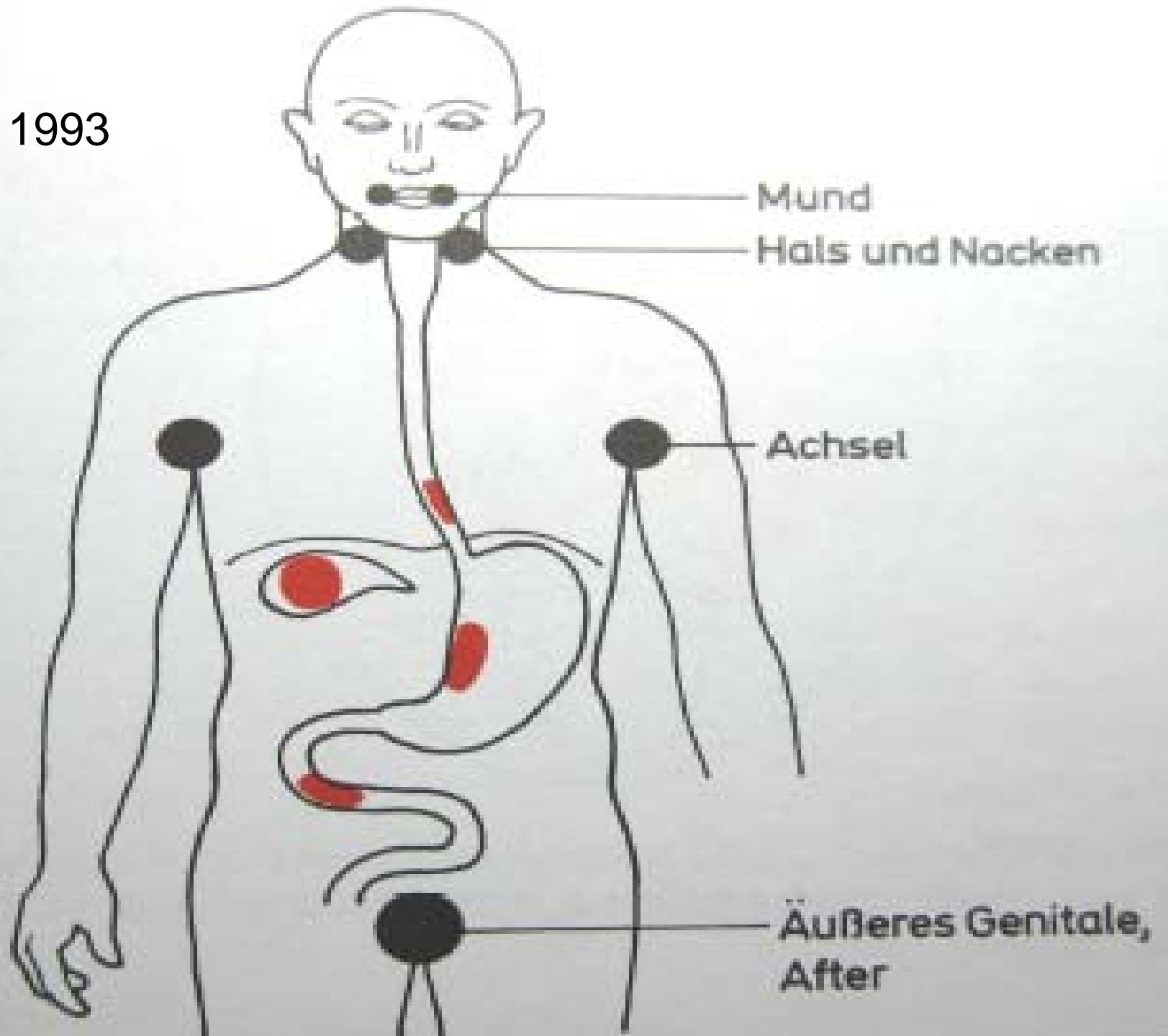
Acanthosis nigricans, juveniler, benigner Form, familiär, Patient unter 20 Jahre alt.



Acanthosis nigricans, maligner Form: in 50% der Fälle ein maligner Tumor, besonders Magen-Darm-tract

Mittermayer, 1993

Krebs



Papillomatosis

Mittermayer, 1993

Papillomatose

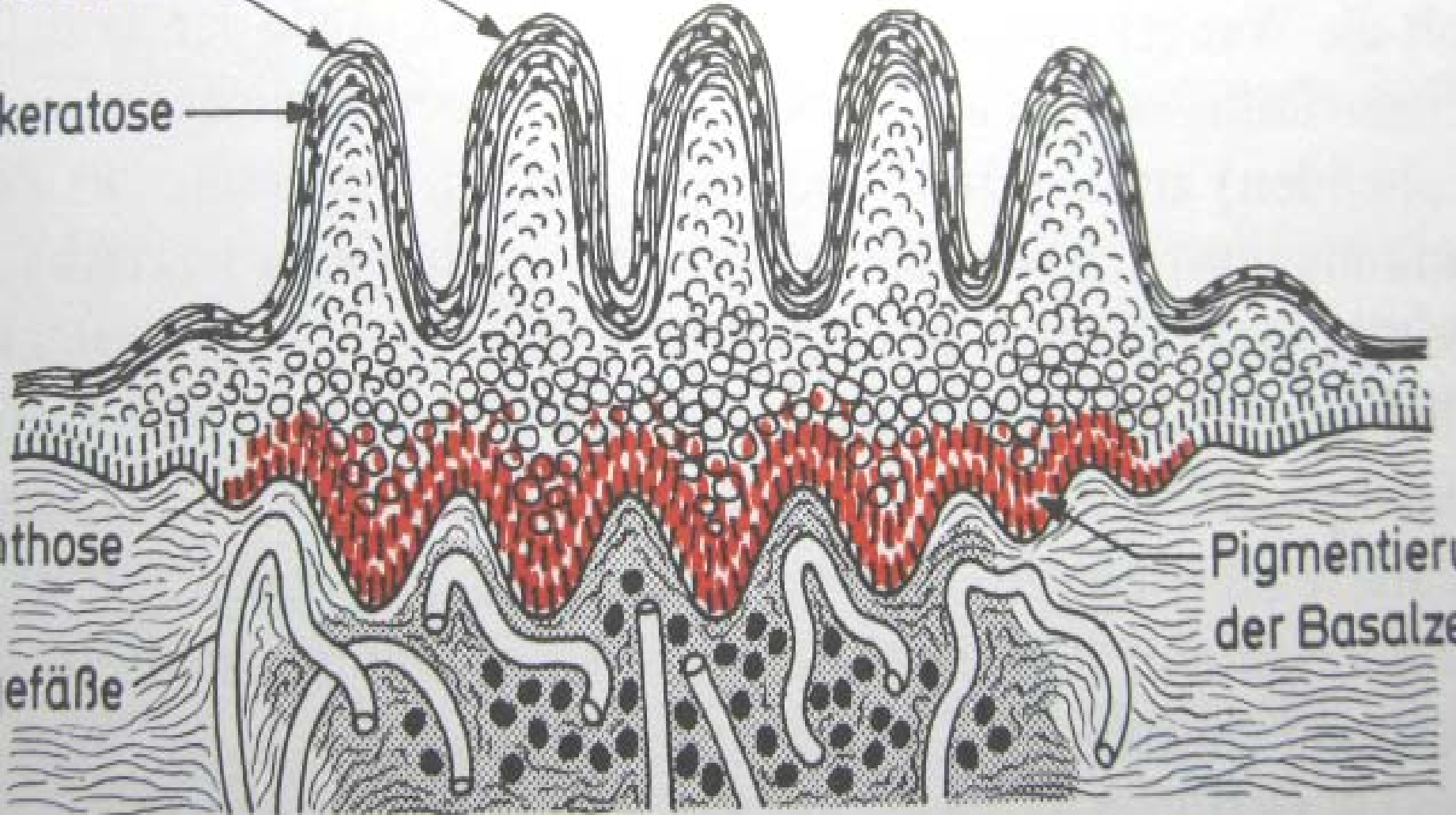
Parakeratose

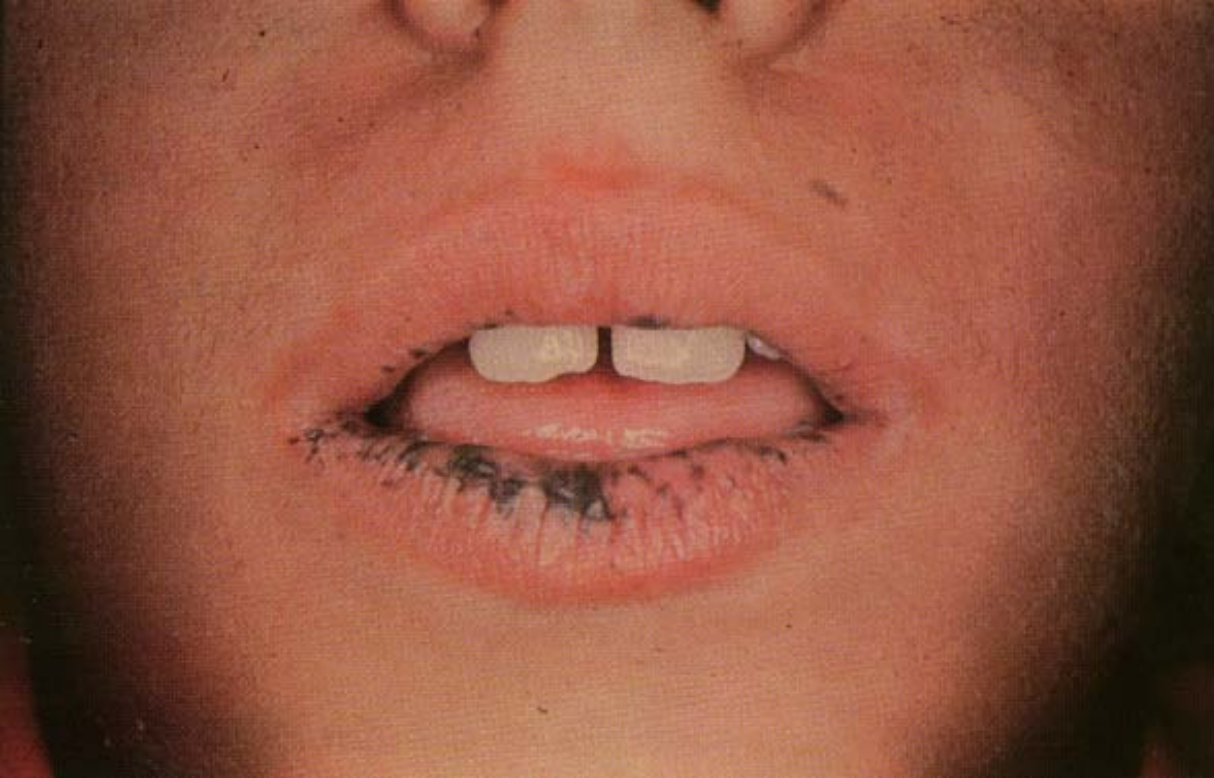
Akanthose

Blutgefäße

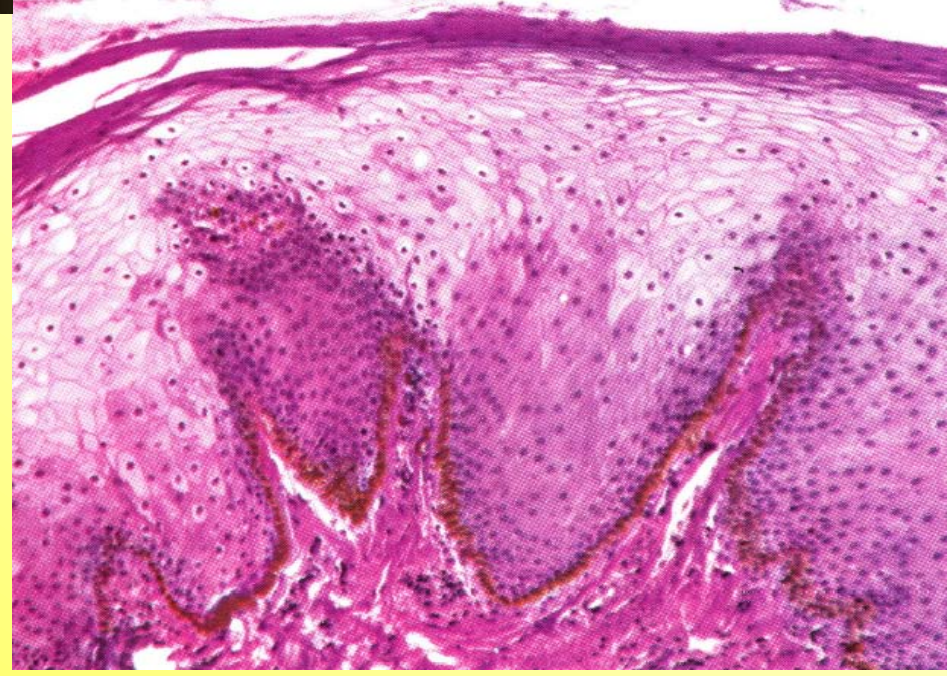
Pigmentierung
der Basalzellen

Ödem und Entzündungszellen



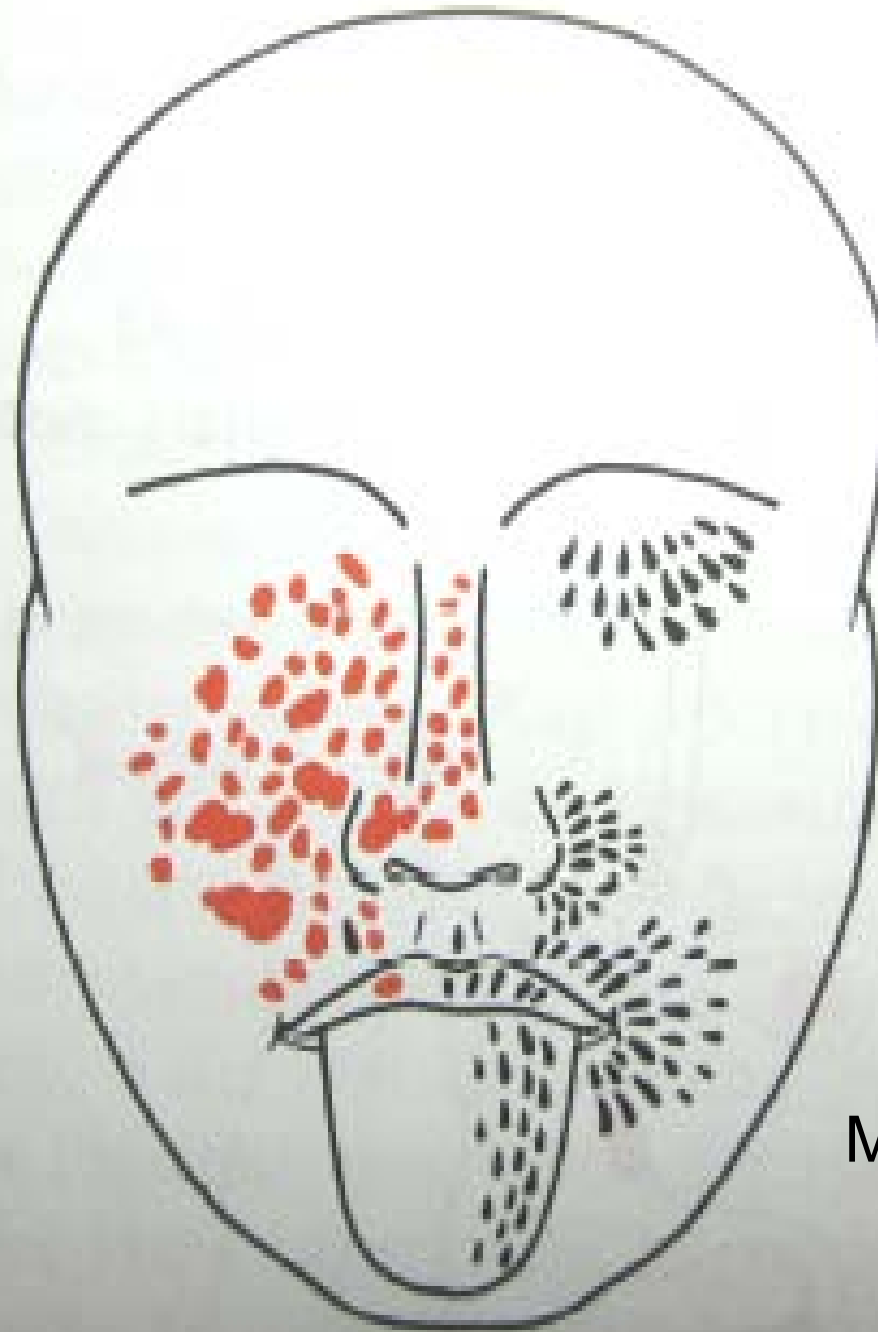


Peutz Jehagers Syndrom, intestinale
Polypose mit Melaninpigmentierung



Epheliden =

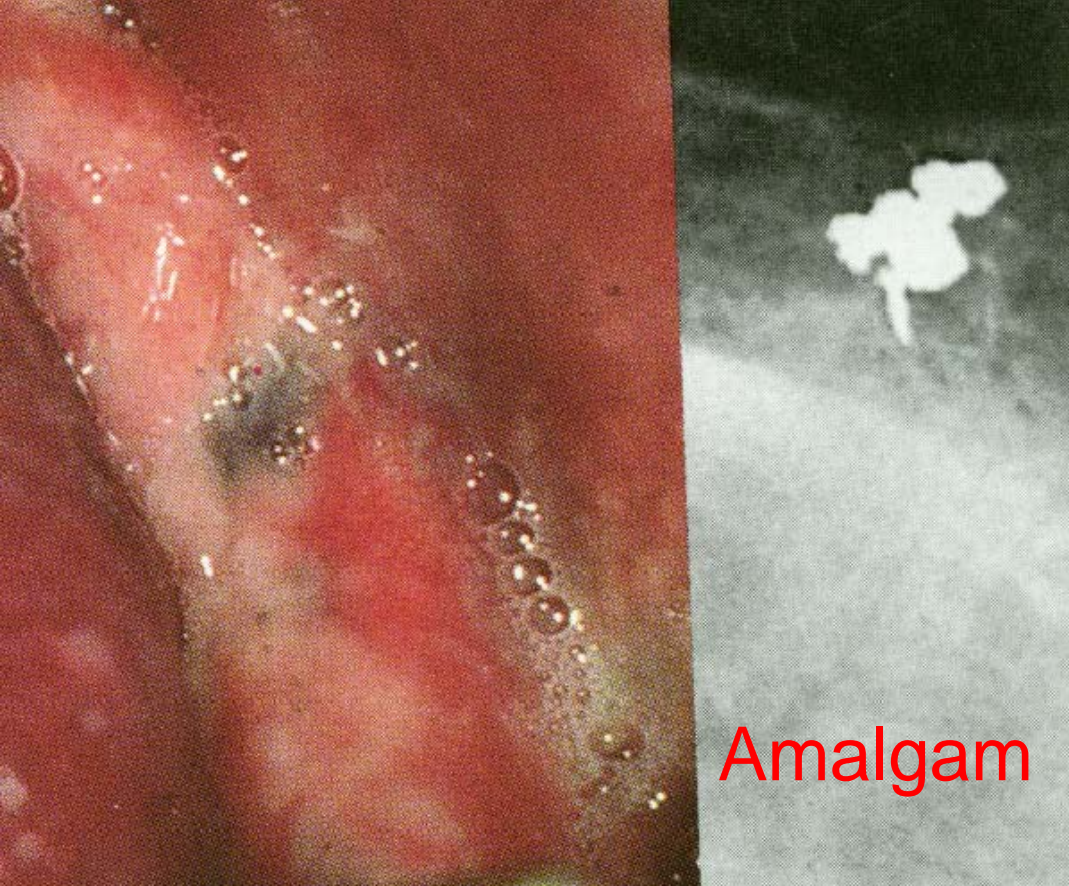
Sommersprossen;
rundliche, unregel-
mäßig begrenzte,
hellbraune Flecken



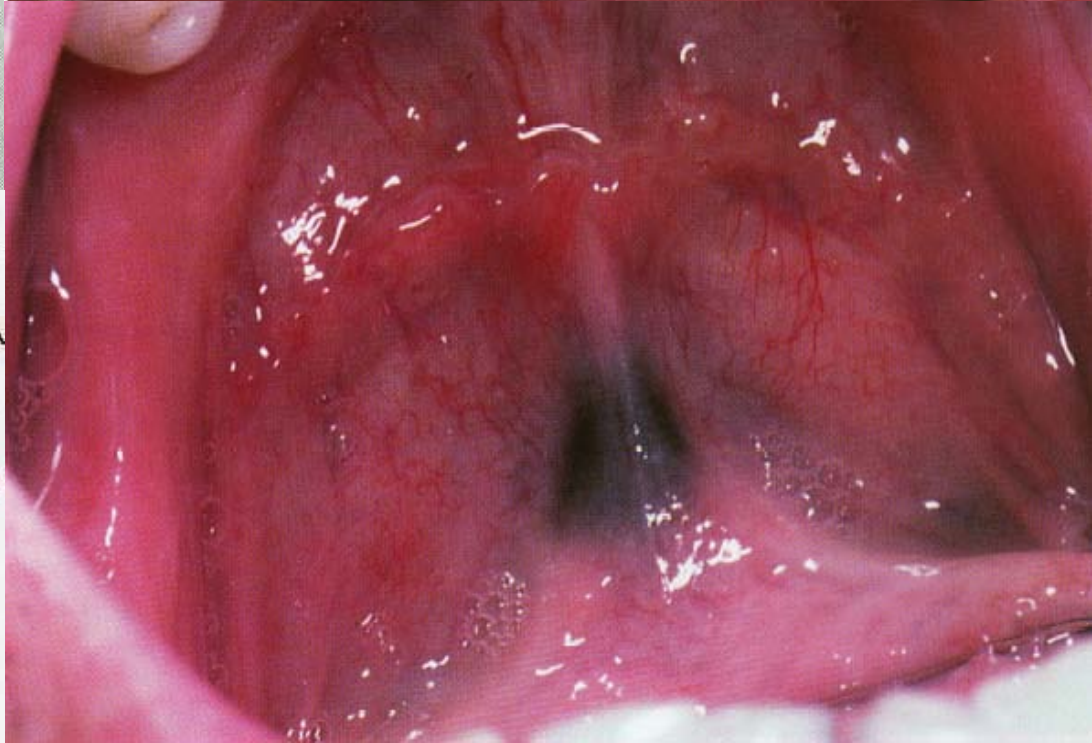
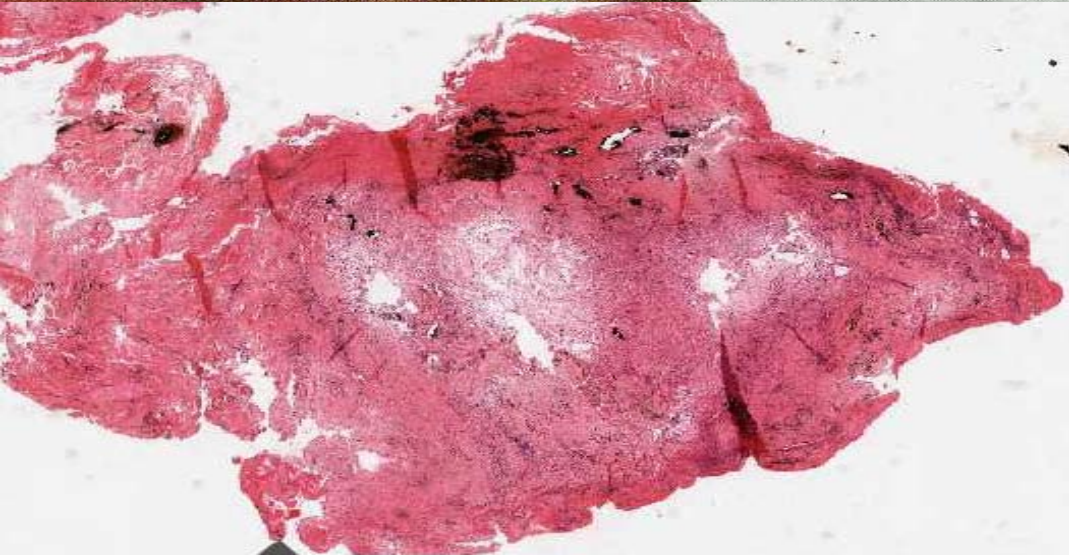
Peutzsche Erkrankung

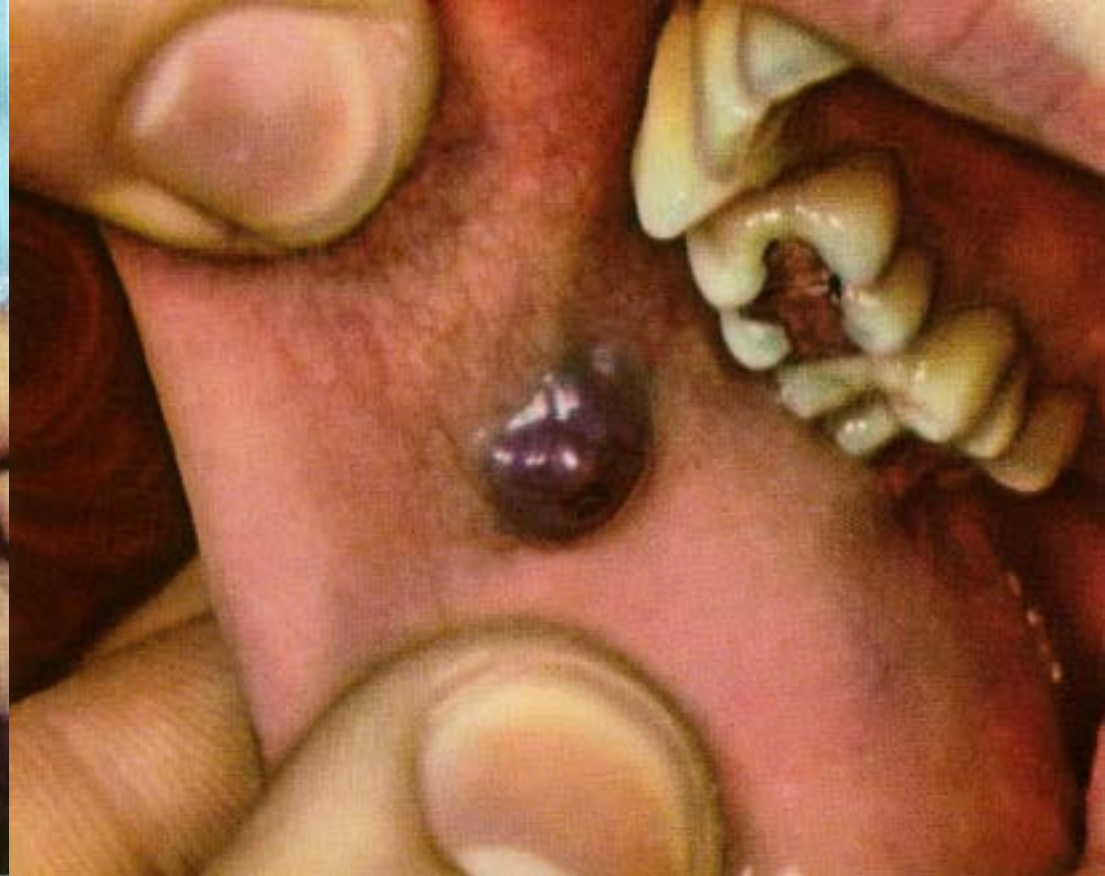
Radiär angeordnete,
strichförmige dunkle
Pigmentierungen

Mittermayer, 1993

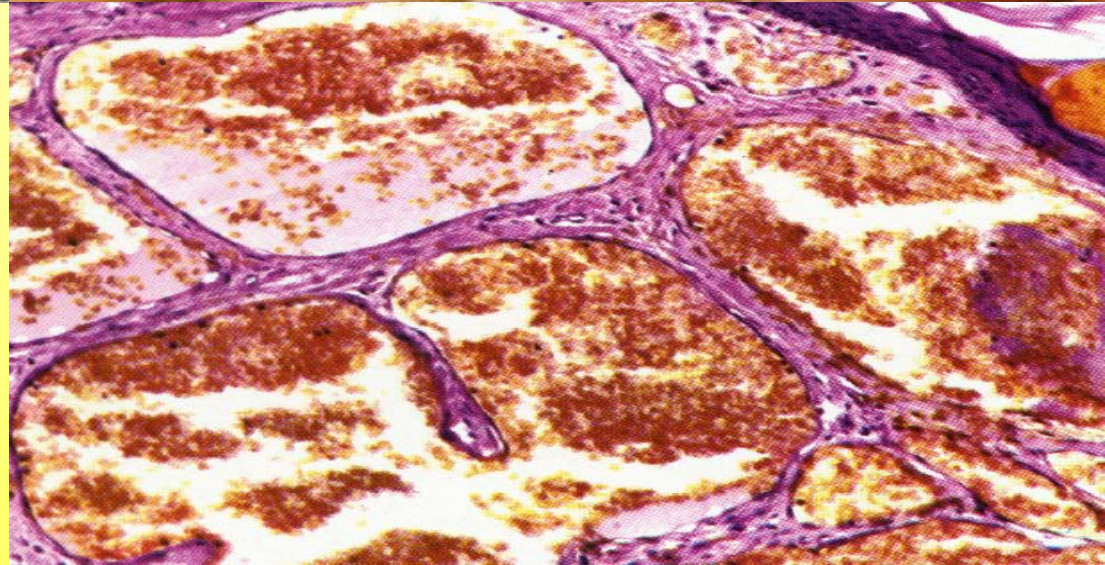


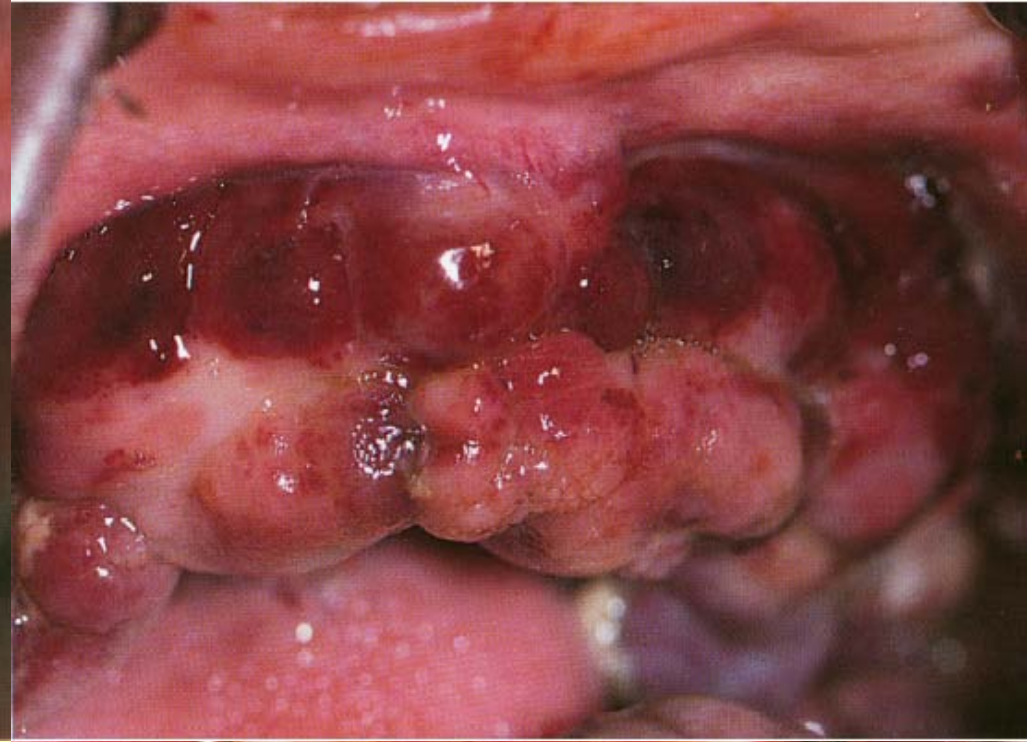
Amalgam



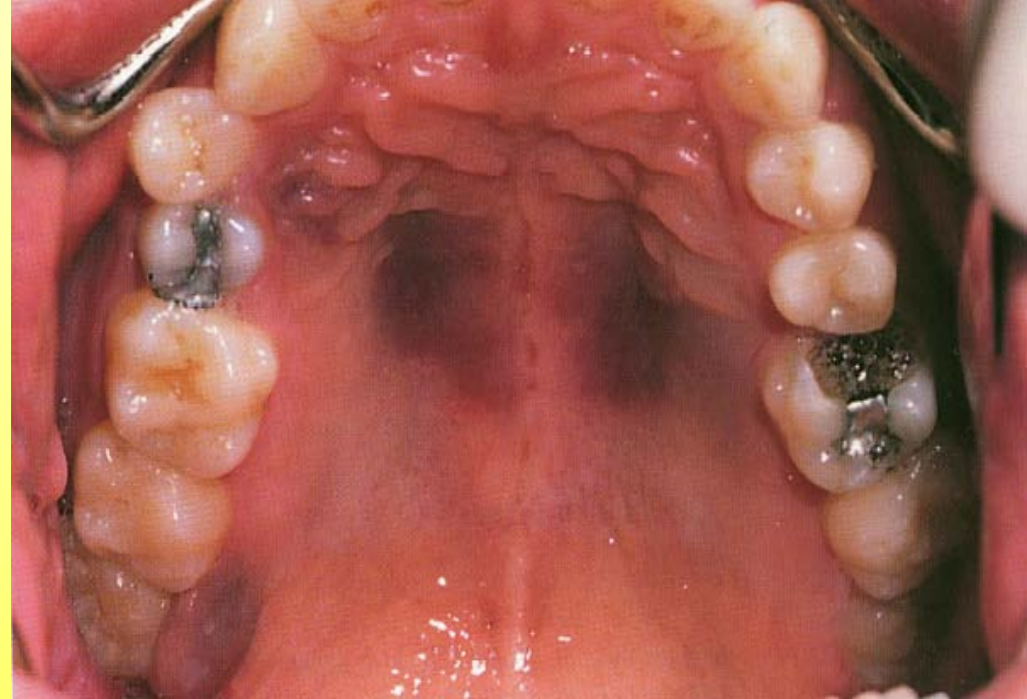


Hämangiom





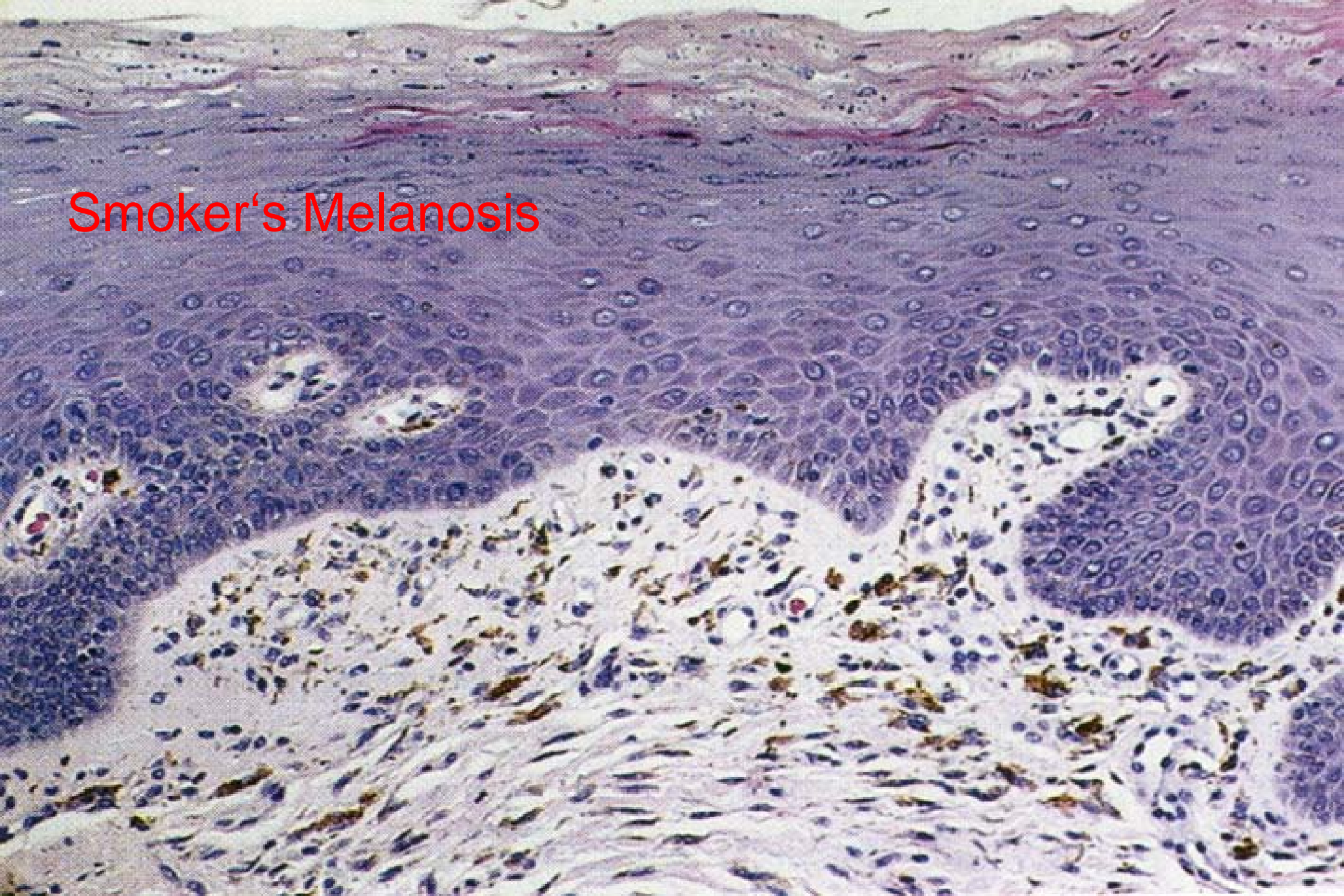
Sarkom Kaposi





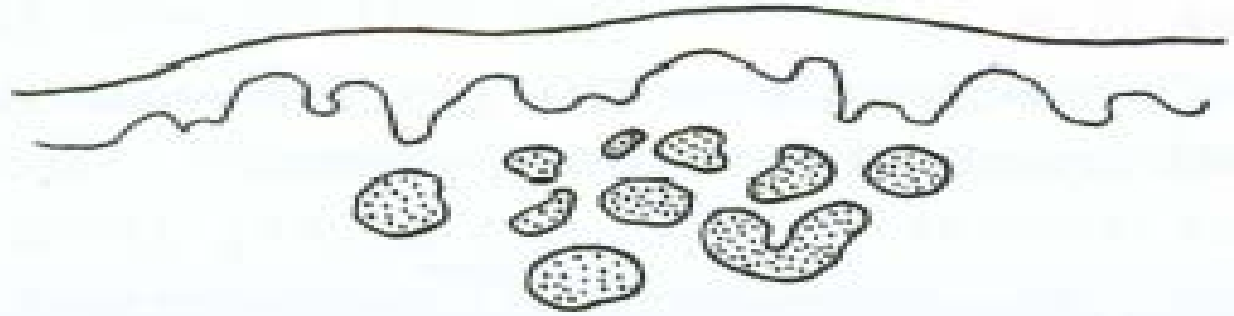
Smoker's Melanosis

Smoker's Melanosis

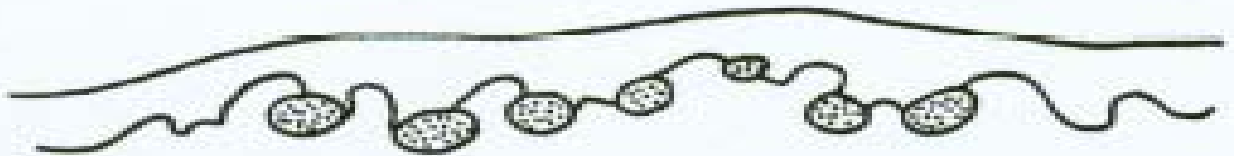


Nävi

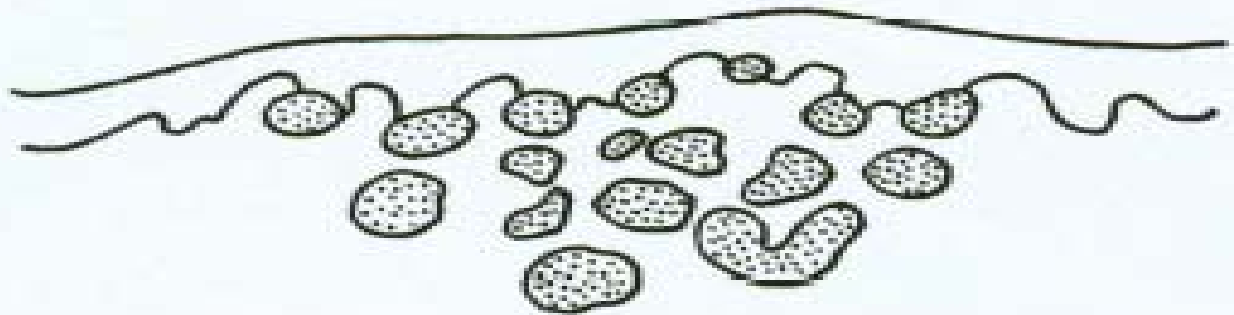
Intramucosal



Junctional



Compound



Blue

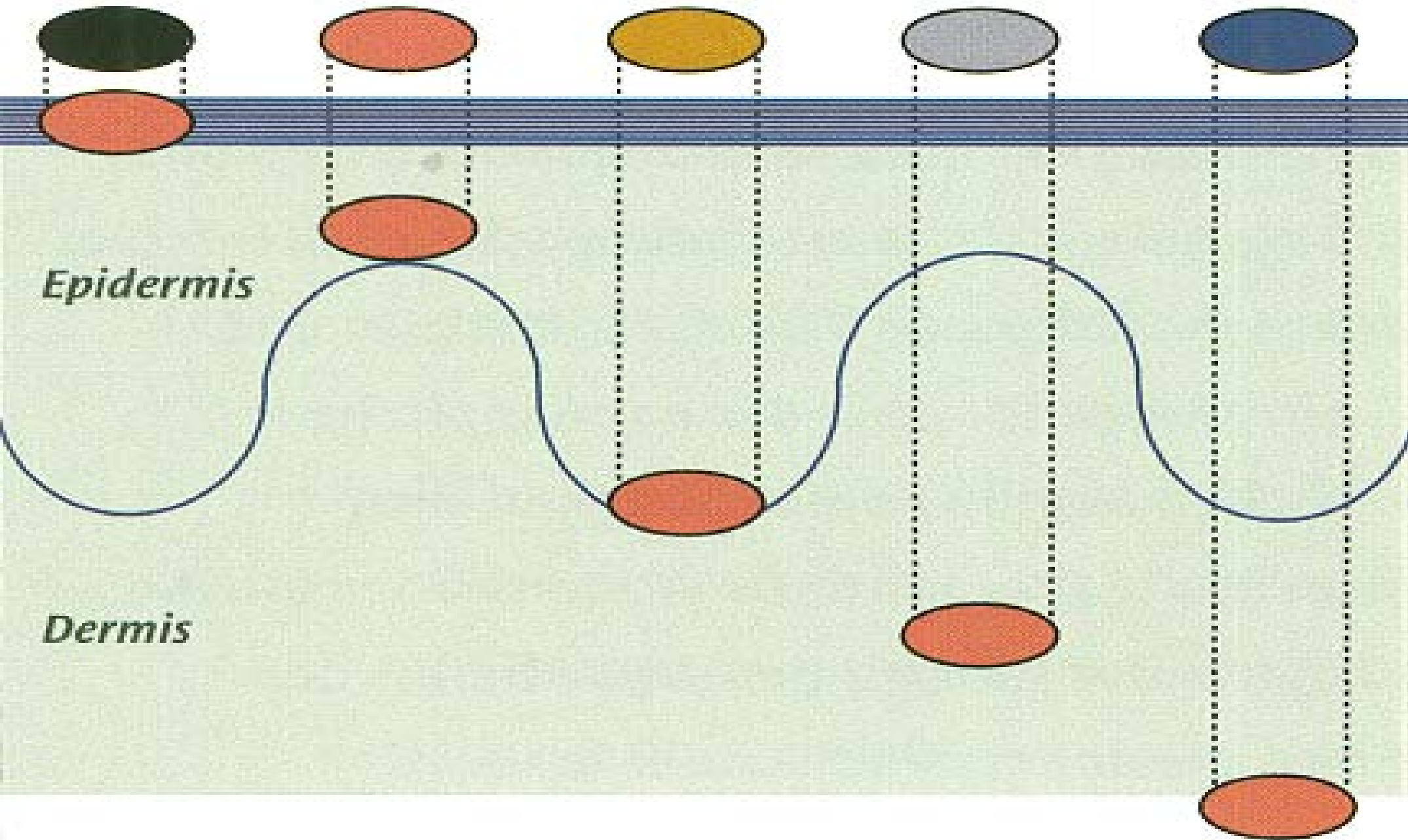


Schwarz

Braun

Grau

Blau

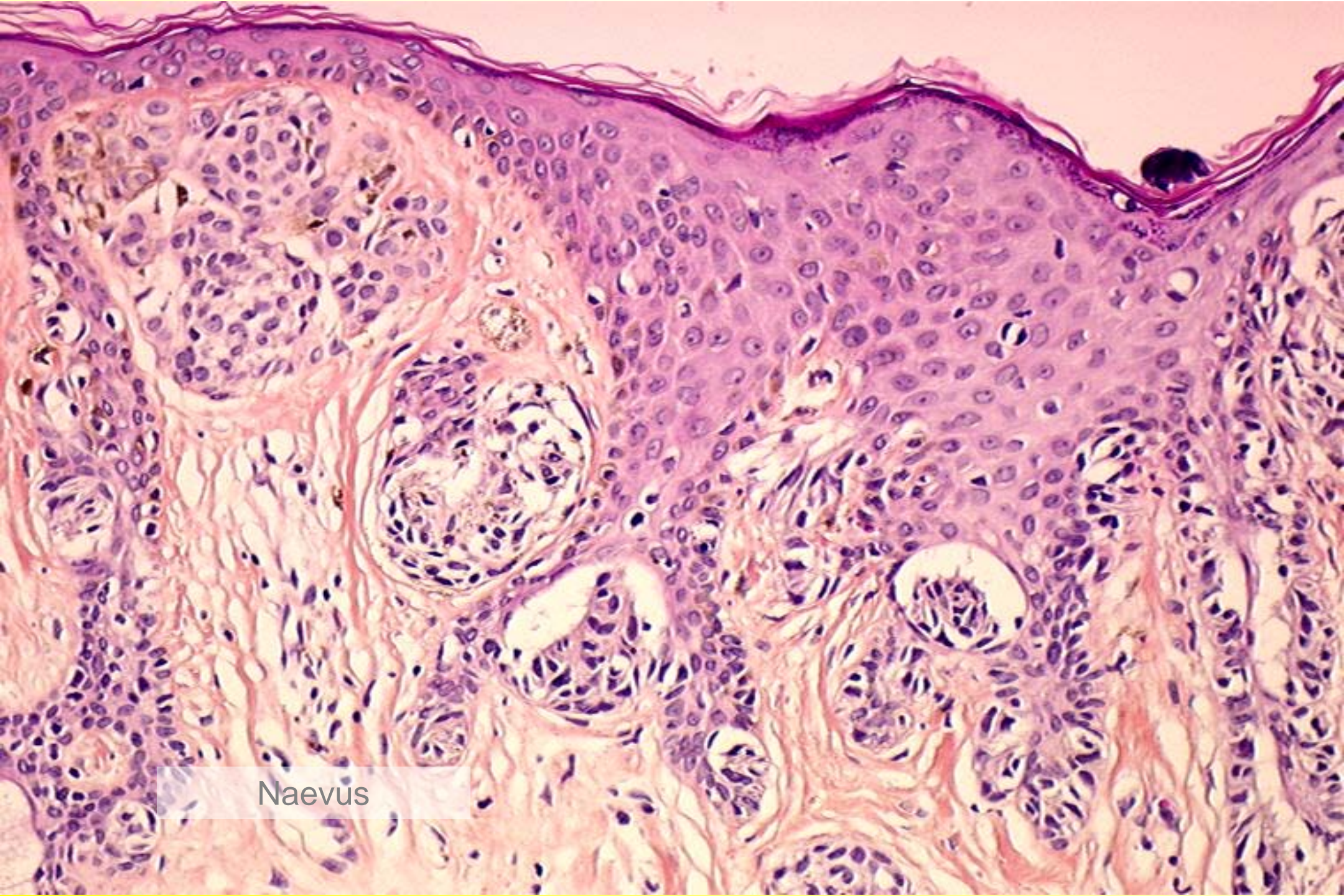


Epidermis

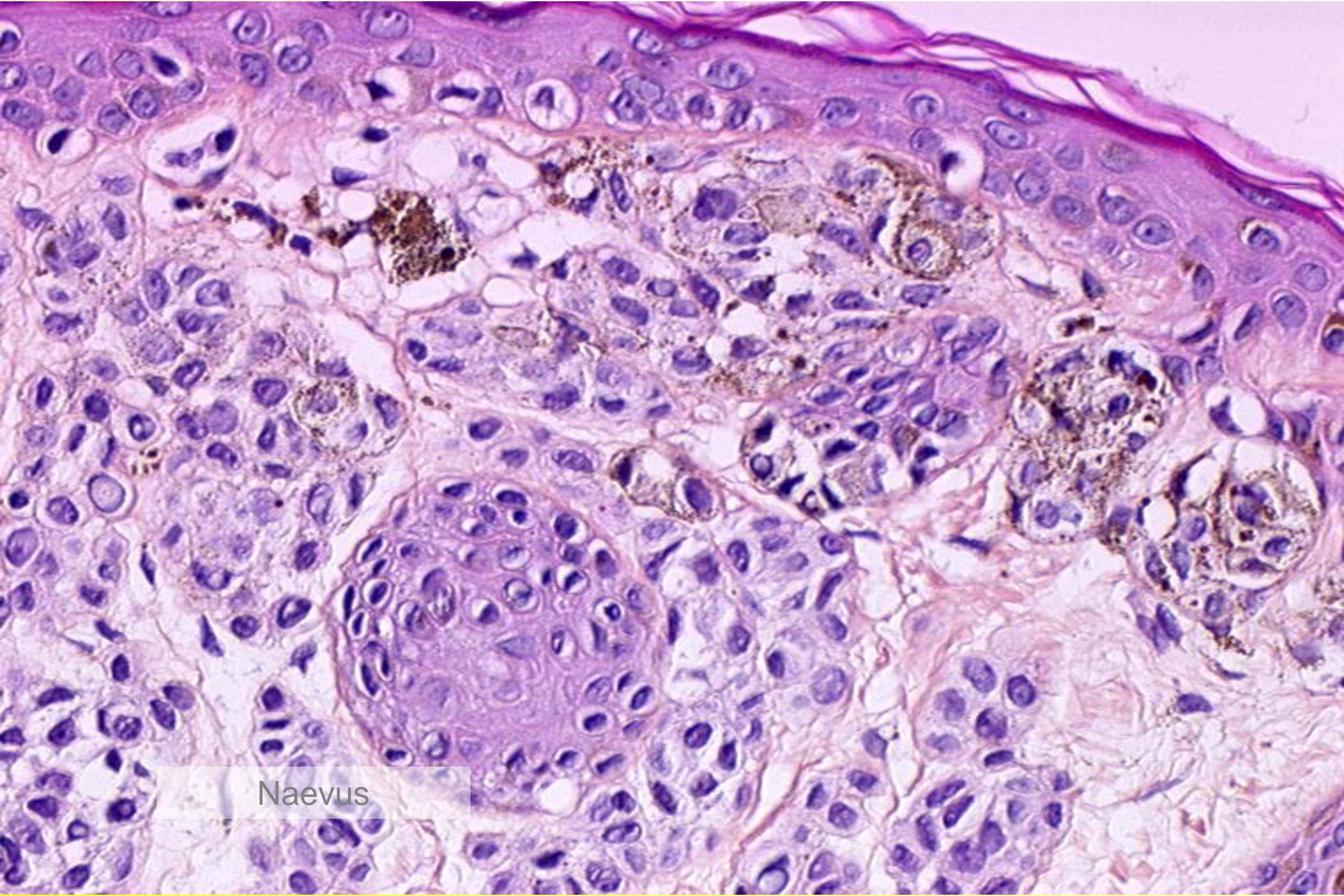
Dermis



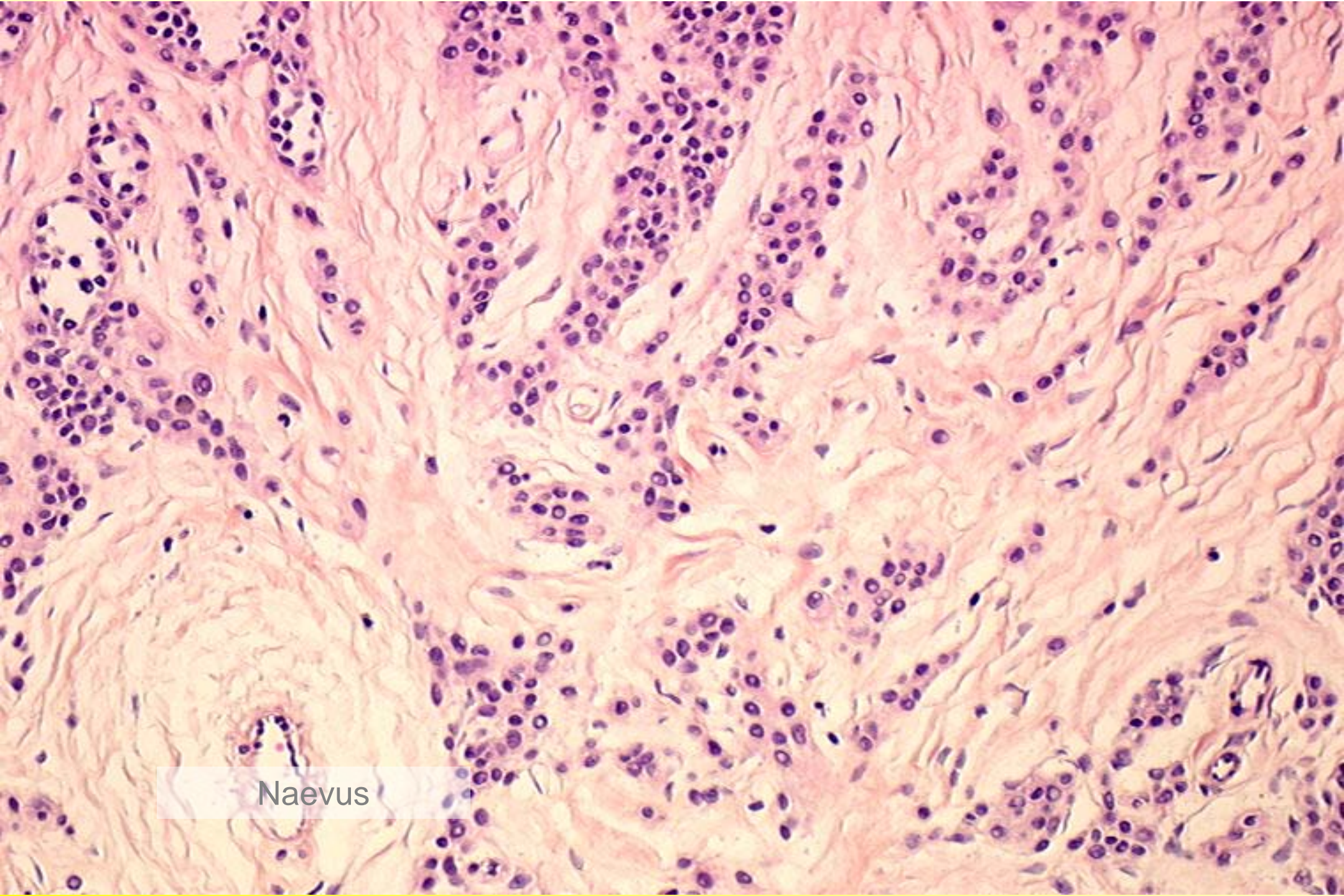
Naevus



Naevus

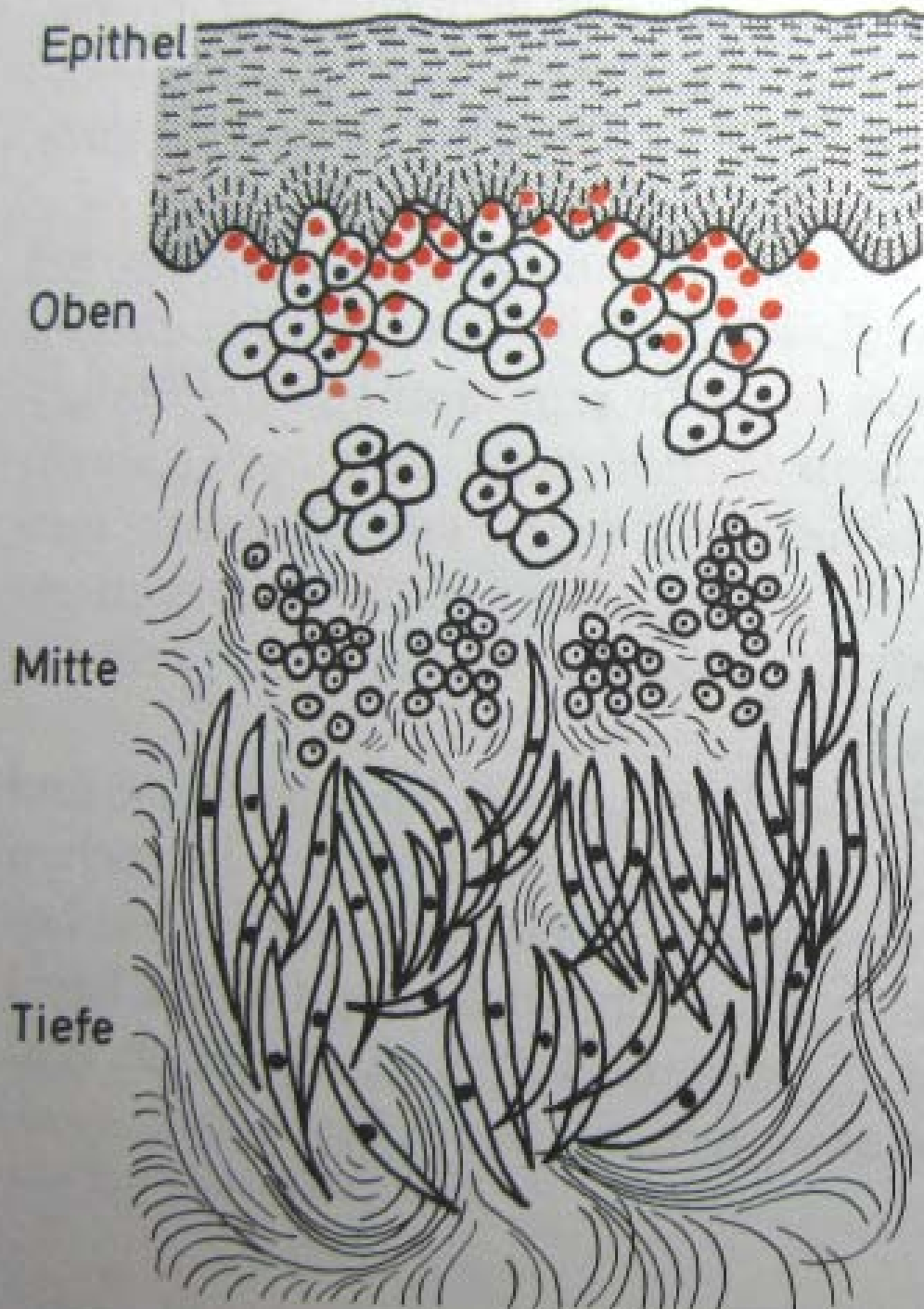


Naevus



Naevus

Nävuszellnävus



40 % harter Gaumen

25 % Lippen

16 % Wangenschleimhaut

85 % davon sind pigmentiert

55 % der Nävi sind submukös

36 % blaue Nävi

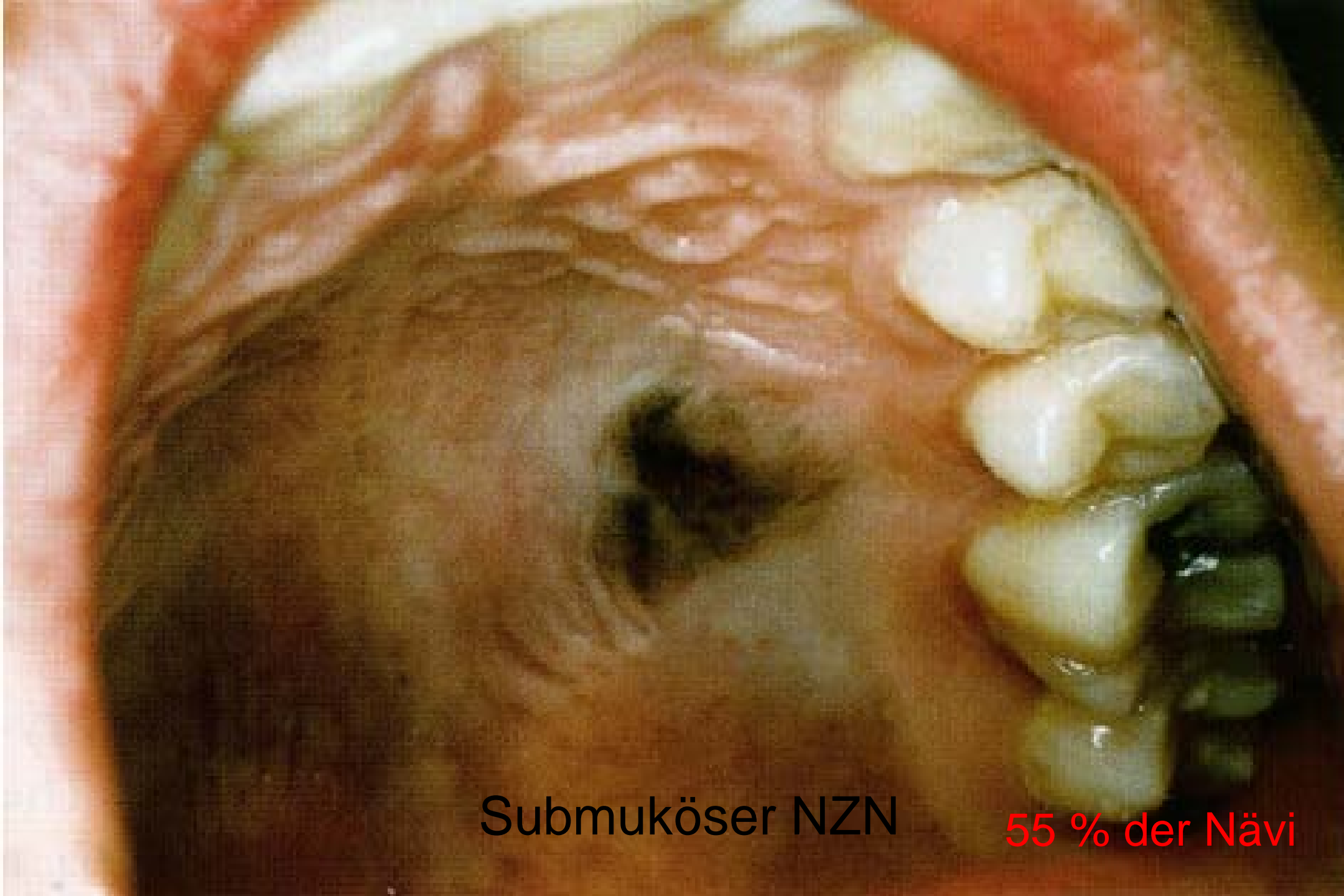
6 % Compoundnävi

3 % junctionale Nävi



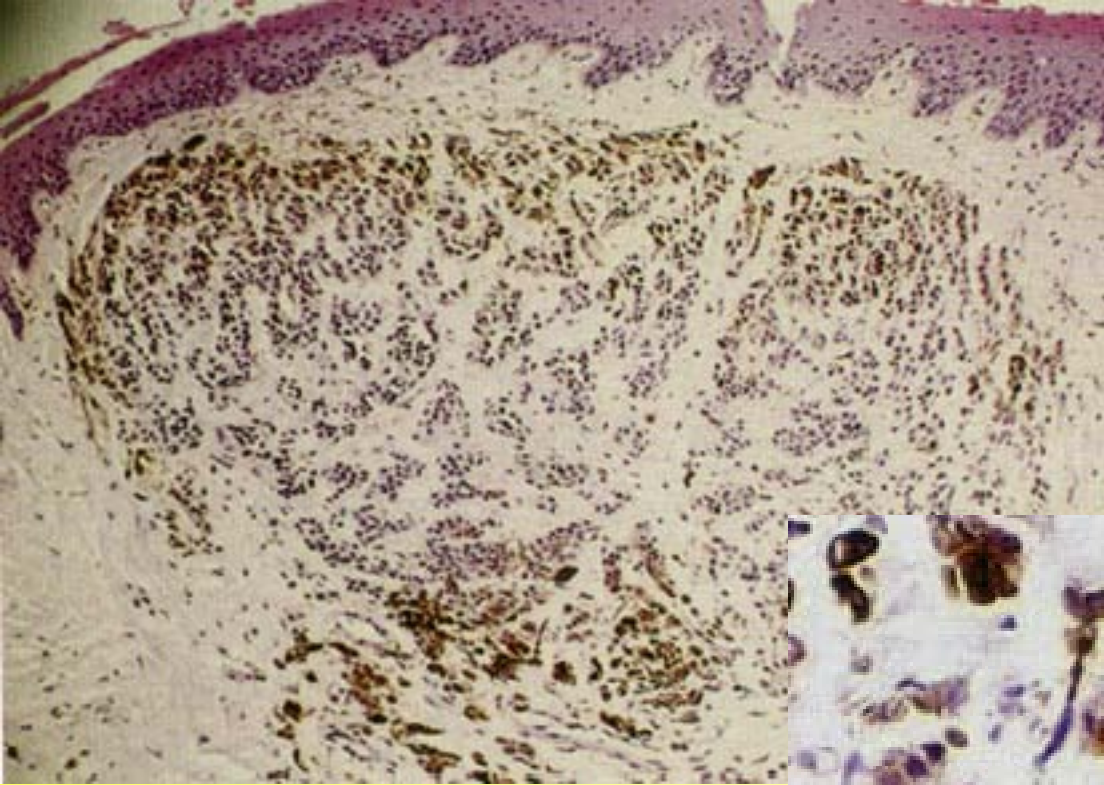
Submuköser NZN

55 % der Nävi



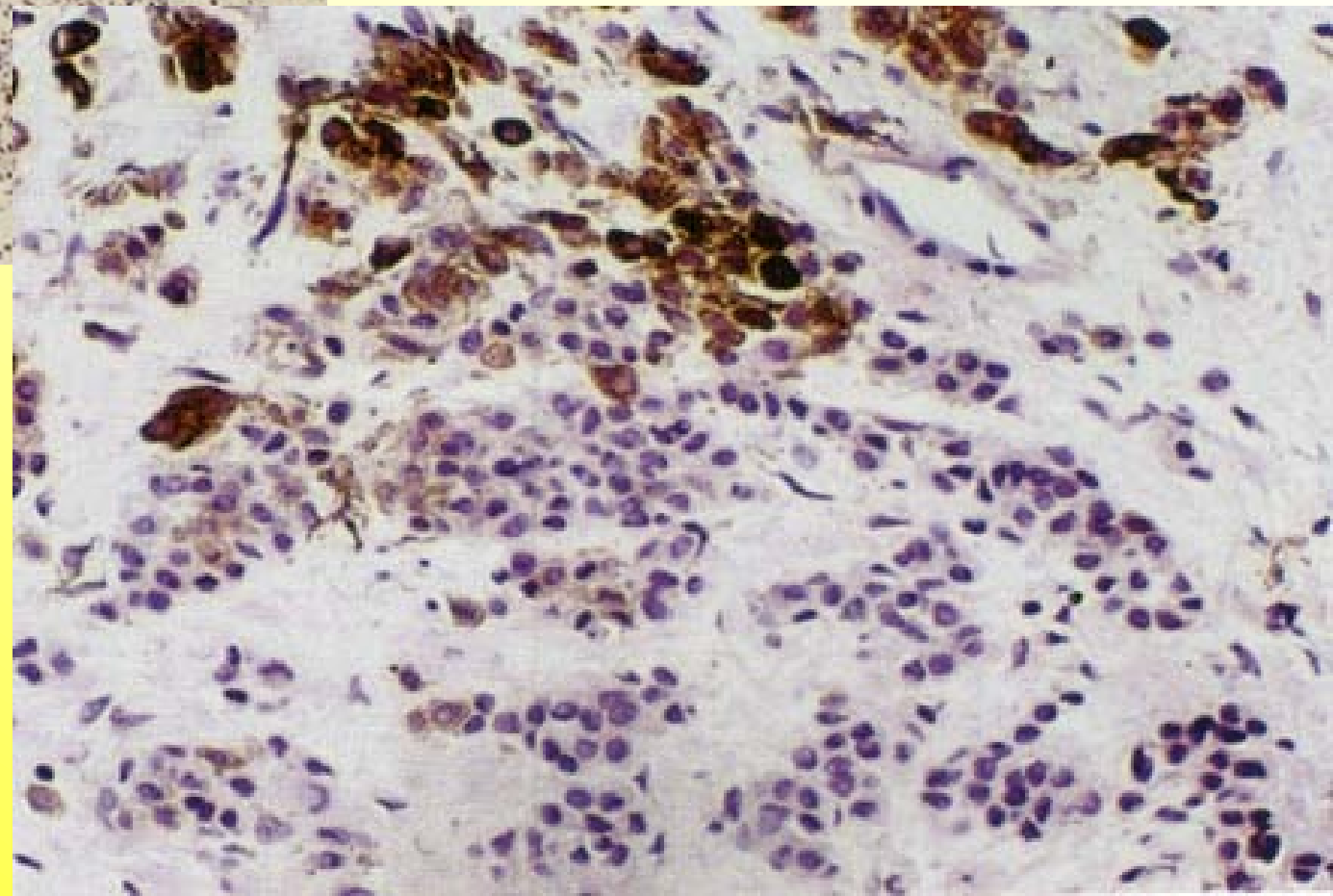
Submuköser NZN

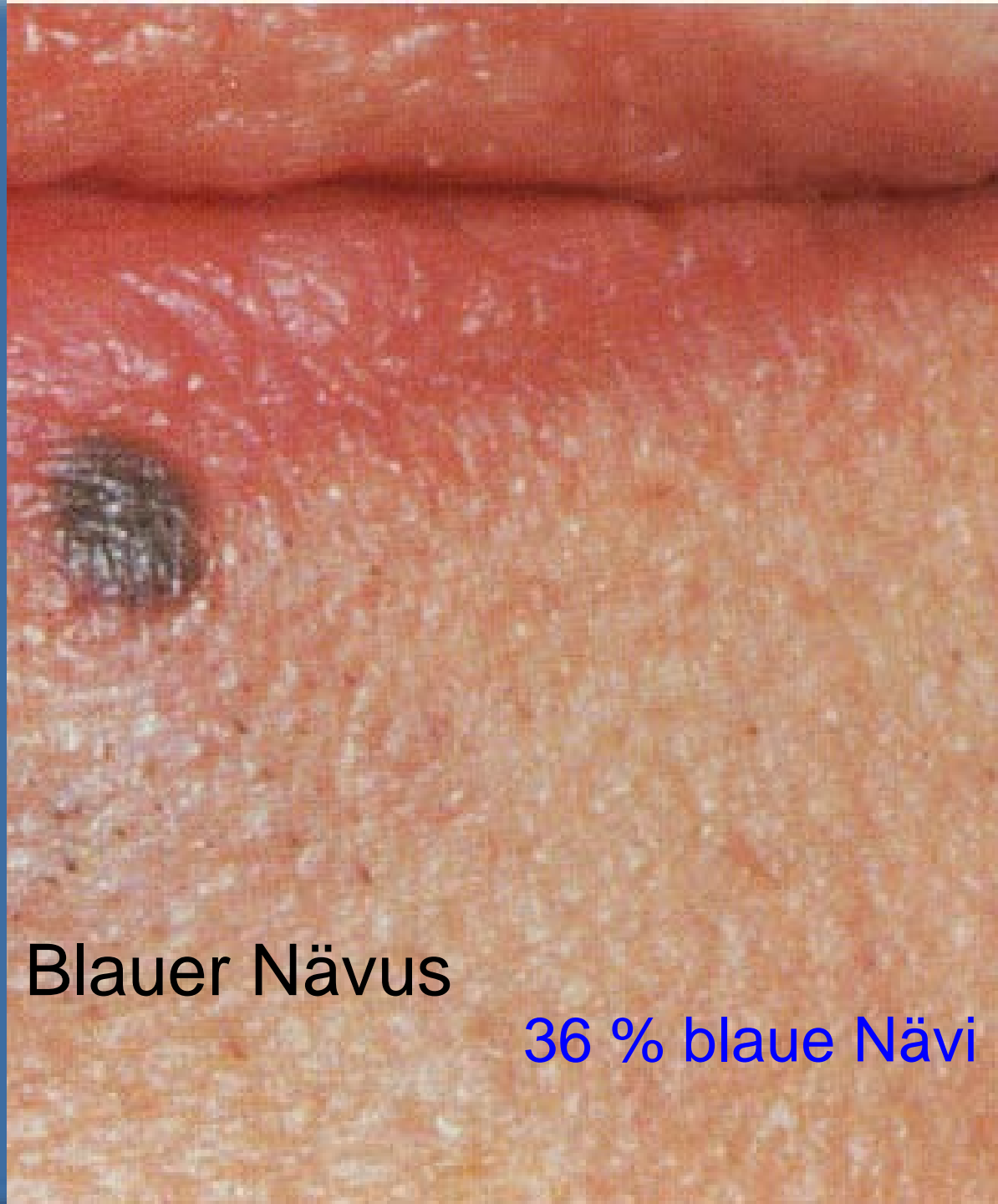
55 % der Nävi



Submuköser NZN

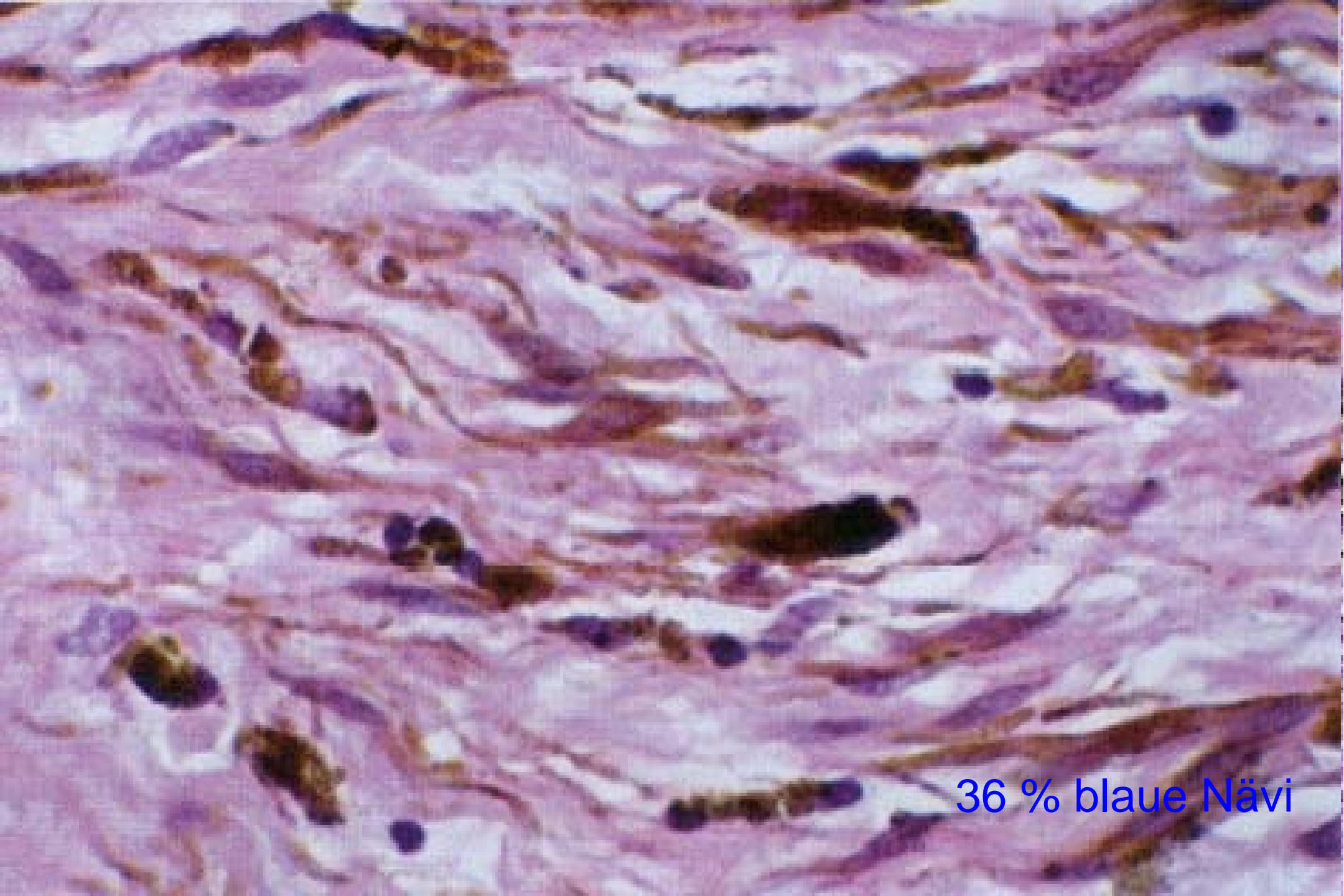
55 % der Nävi



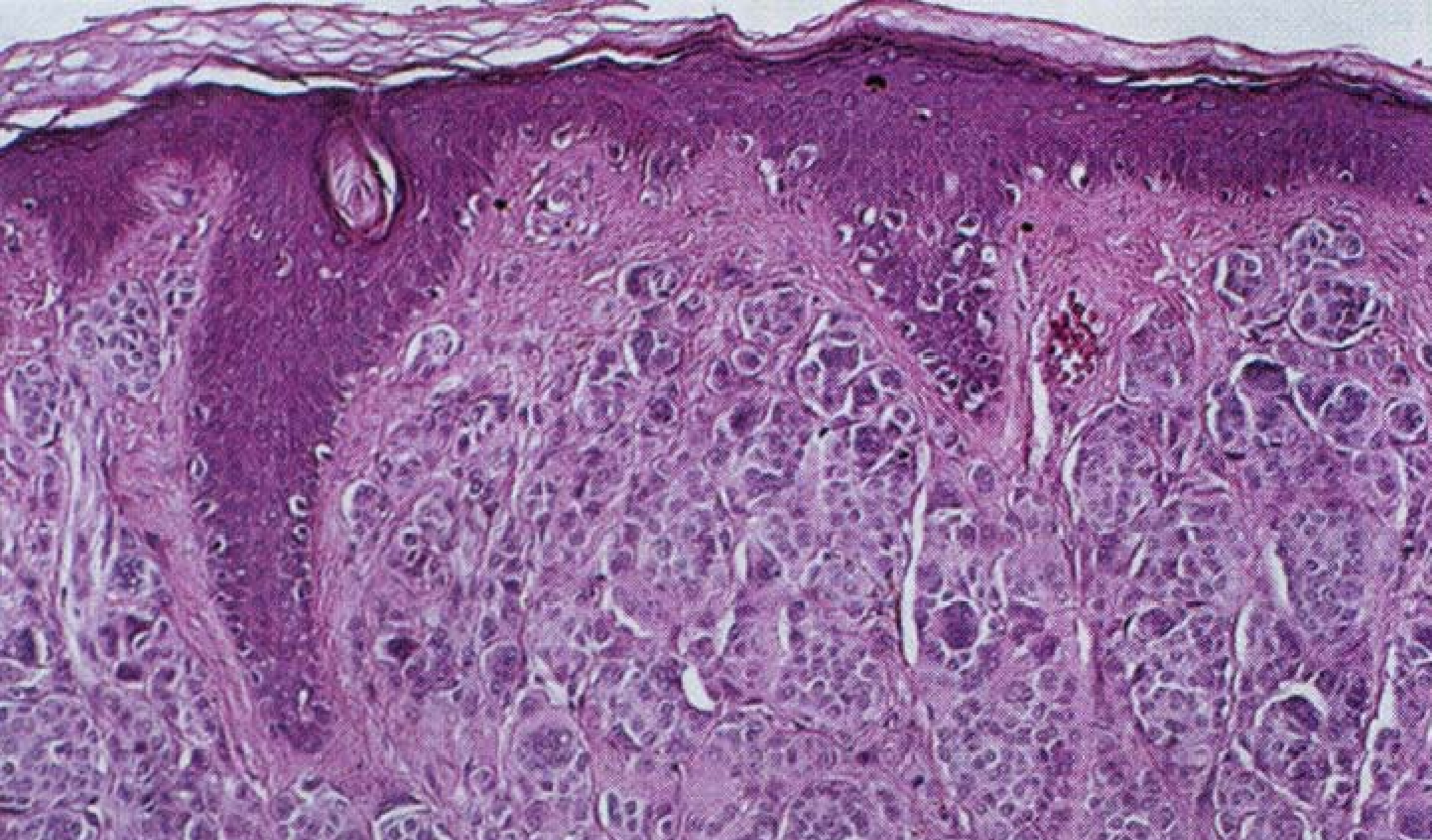


Blauer Nävus

36 % blaue Nävi

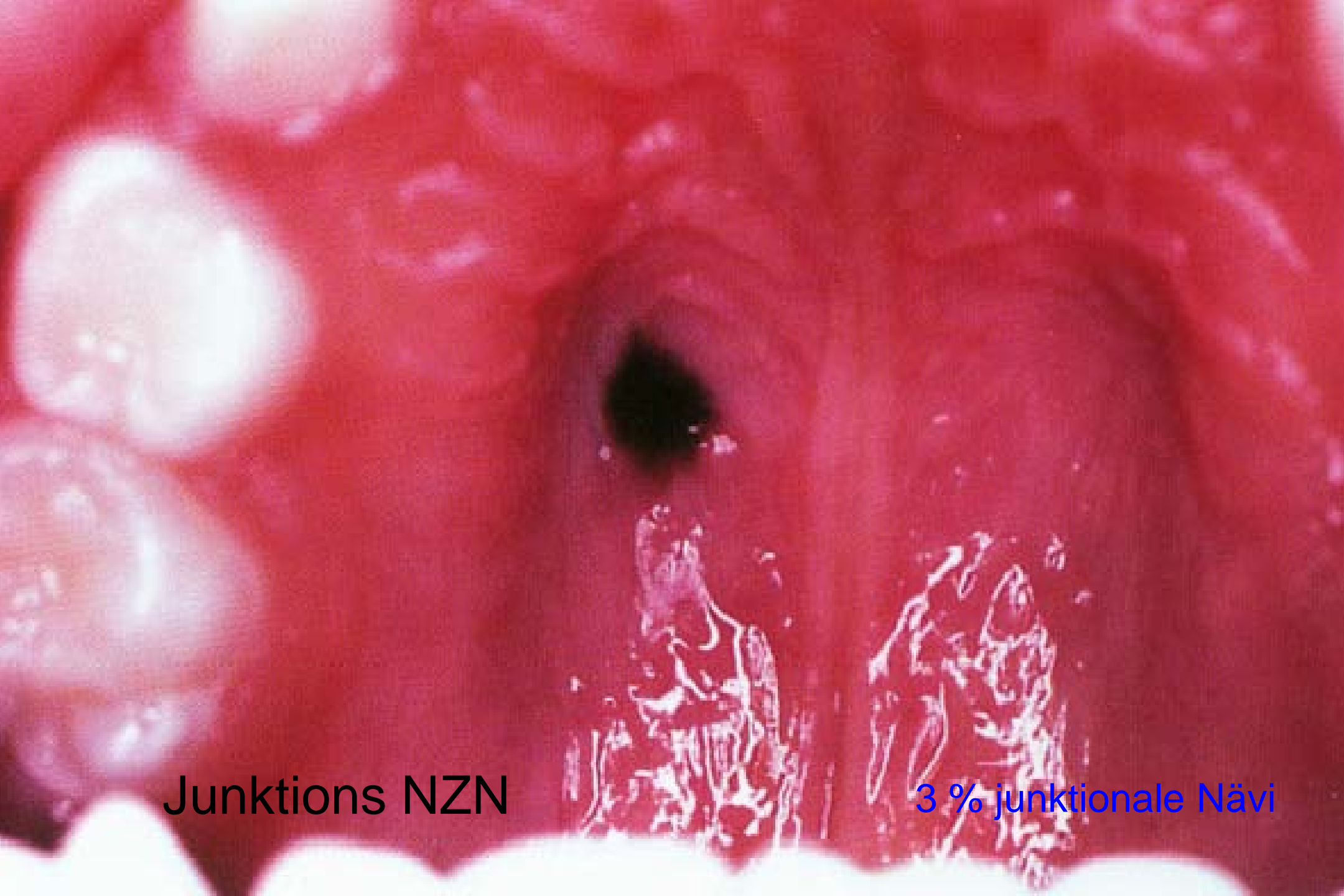


36 % blaue Nävi



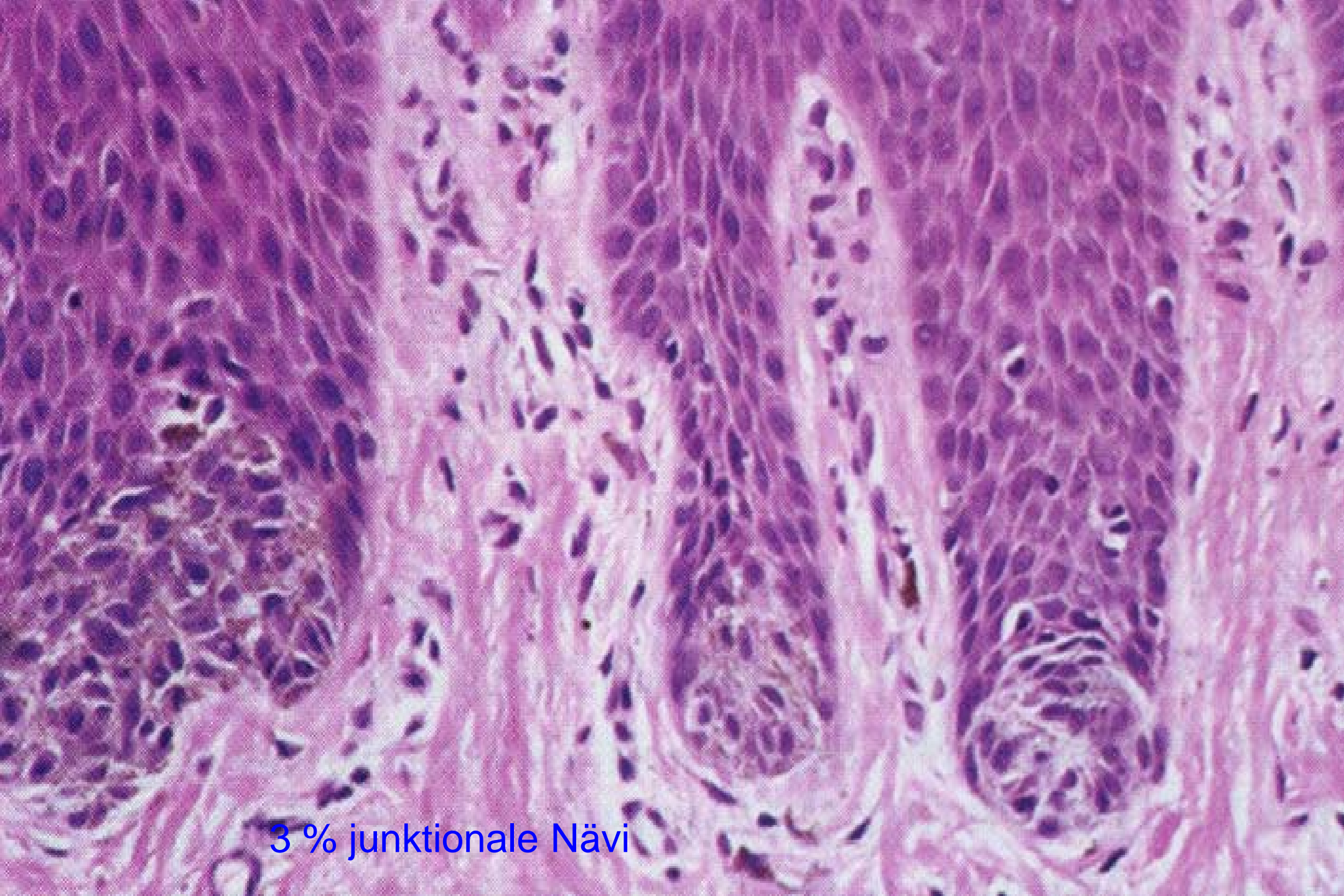
Compound Nävus

6 % Compoundnävi



Junktions NZN

3 % junctionale Nävi



3 % junktionale Nävi

Die bläulich-bräunlich-schwarze Veränderung

Nach Möglichkeit sollte eine solitäre braune Macula der Mundschleimhaut exzidiert und histologisch untersucht werden. Dadurch wird verhindert, dass man ein frühes malignes Melanom übersieht.

Malignes Melanom der Mundschleimhaut

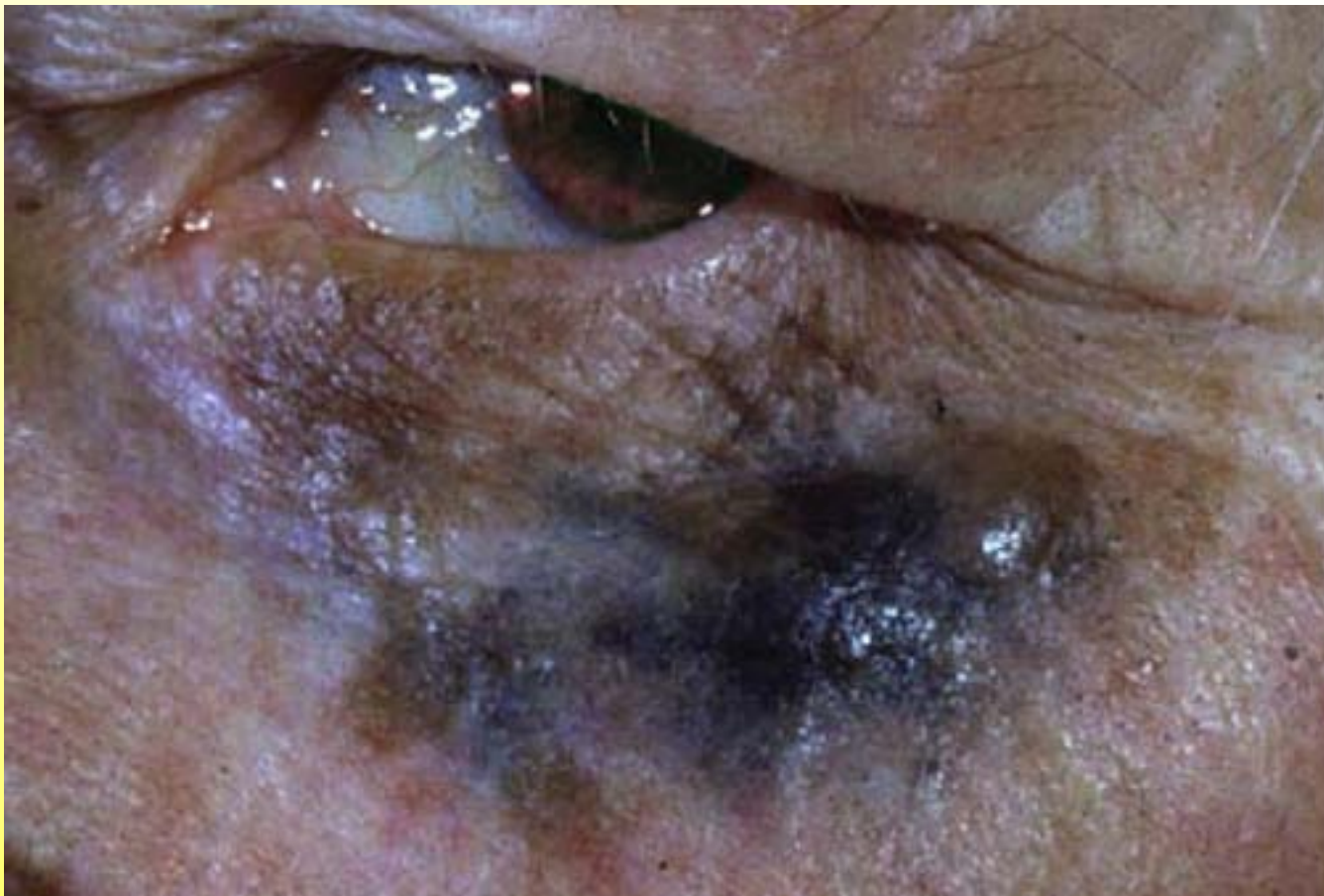
1 % alle Melanome

40 – 50 Jahr alte Patienten
Die meisten Melanome im
harten Gaumen und
Gingiva maxillare



Welcher Hauttyp sind Sie?

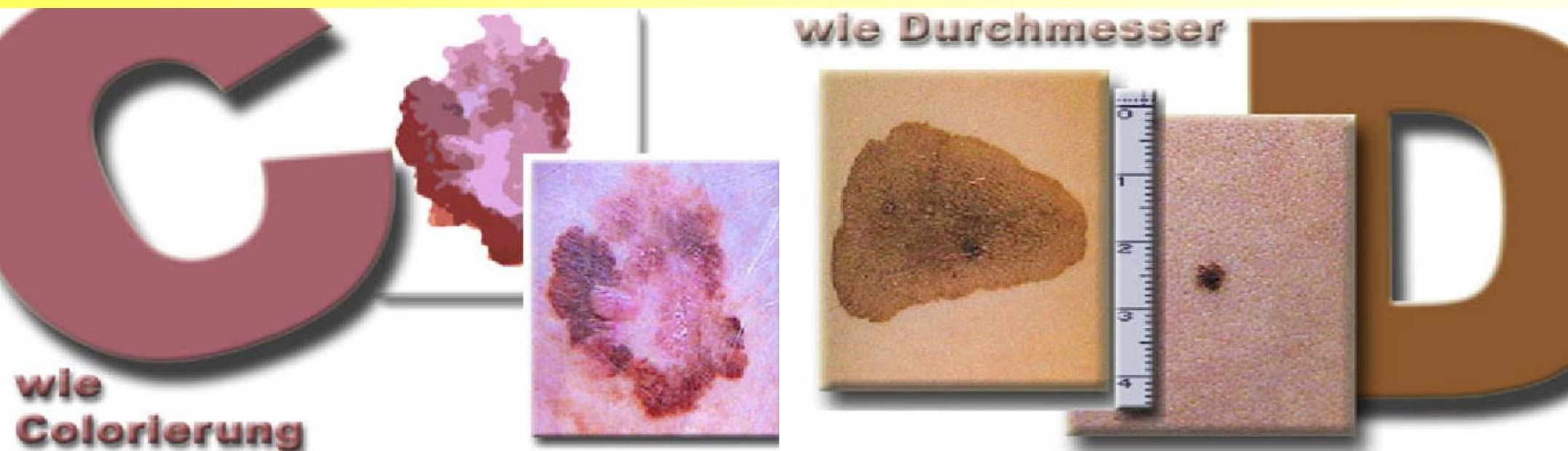




Die meisten Melanomen, insbesondere Schleimhautmelanomen haben **zwei Wachstumsphasen**: Initiale, **radiale oder horizontale** Phase, gefolgt von einer **vertikalen Phase**.



Melanom – Verdacht: ABCD Regel





Clark Nävus



S.S.M.

Atypische melanozytäre Nävi

Klinische Kriterien für die Diagnose atypischer melanozytärer Nävi und klinische ABCD-Regel für die Diagnose des malignen Melanoms

Regel	Atypischer Nävus	Malignes Melanom
A	Symmetrie des Aufbaus	Asymmetrie des Aufbaus
B ₁	Begrenzung unscharf	Begrenzung scharf
B ₂	Begrenzung unregelmäßig	Begrenzung unregelmäßig
C	Colorit hellbraun – dunkelbraun	Colorit auffällig inhomogen oder schwarz
D	Durchmesser > 5 mm	Durchmesser > 6 mm
E	Evolution nicht im Erwachsenenalter	Evolution (Wachstum)
F	Fleckenartige (flat) (makulöse) Komponente	Makulöse und papulöse/knotige Tumoren

Mélanome	acral lentigineux	superficiel extensif	lentigo malin de Dubreuilh	nodulaire
Fréquence	2 à 10 %	60 à 70 %	5 à 10 %	10 à 20 %
Contingent épidermique témoin de la phase horizontale	lentigineux	pagétoïde, visible latéralement par rapport au contingent invasif	lentigineux	pagétoïde, mais difficilement décelable
Contingent invasif témoin de la phase verticale	inconstamment présent car assez tardif	le plus souvent présent car assez précoc	rarement présent car très tardif	toujours présent car très précoce
Terrain et siège	paumes, plantes, doigts, orteils		Sujet âgé, visage, décolleté	
Aspect	macule, tumeur tardive	macule pigmentée puis tumeur	macule puis nappe pigmentée puis très tardivement tumeur	tumeur d'emblée et de croissance rapide

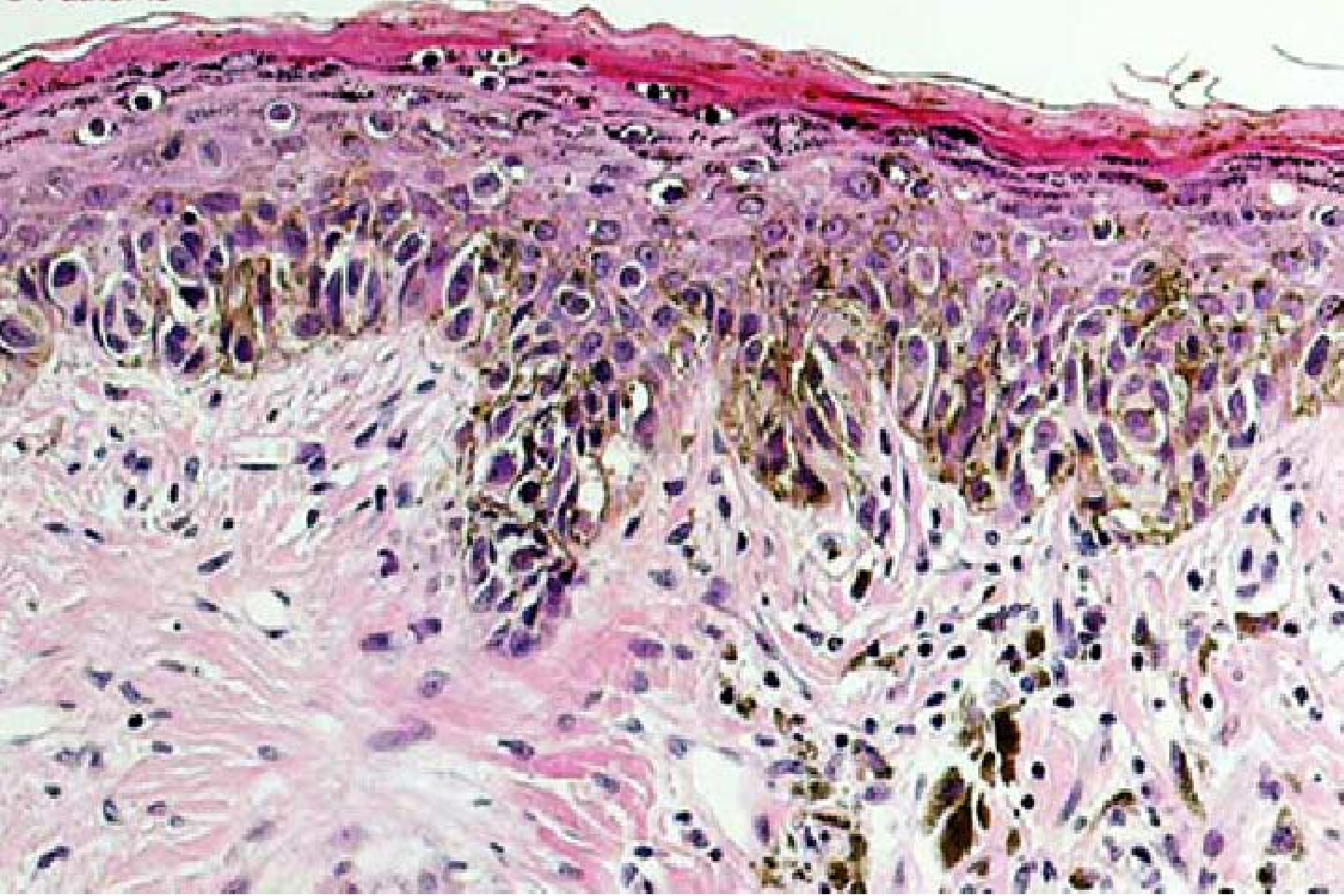
Melanom Klassifikation



Akrales Melanom, 2-10 %



SSM, 60 - 80 %





Noduläres Melanom, 10 - 20

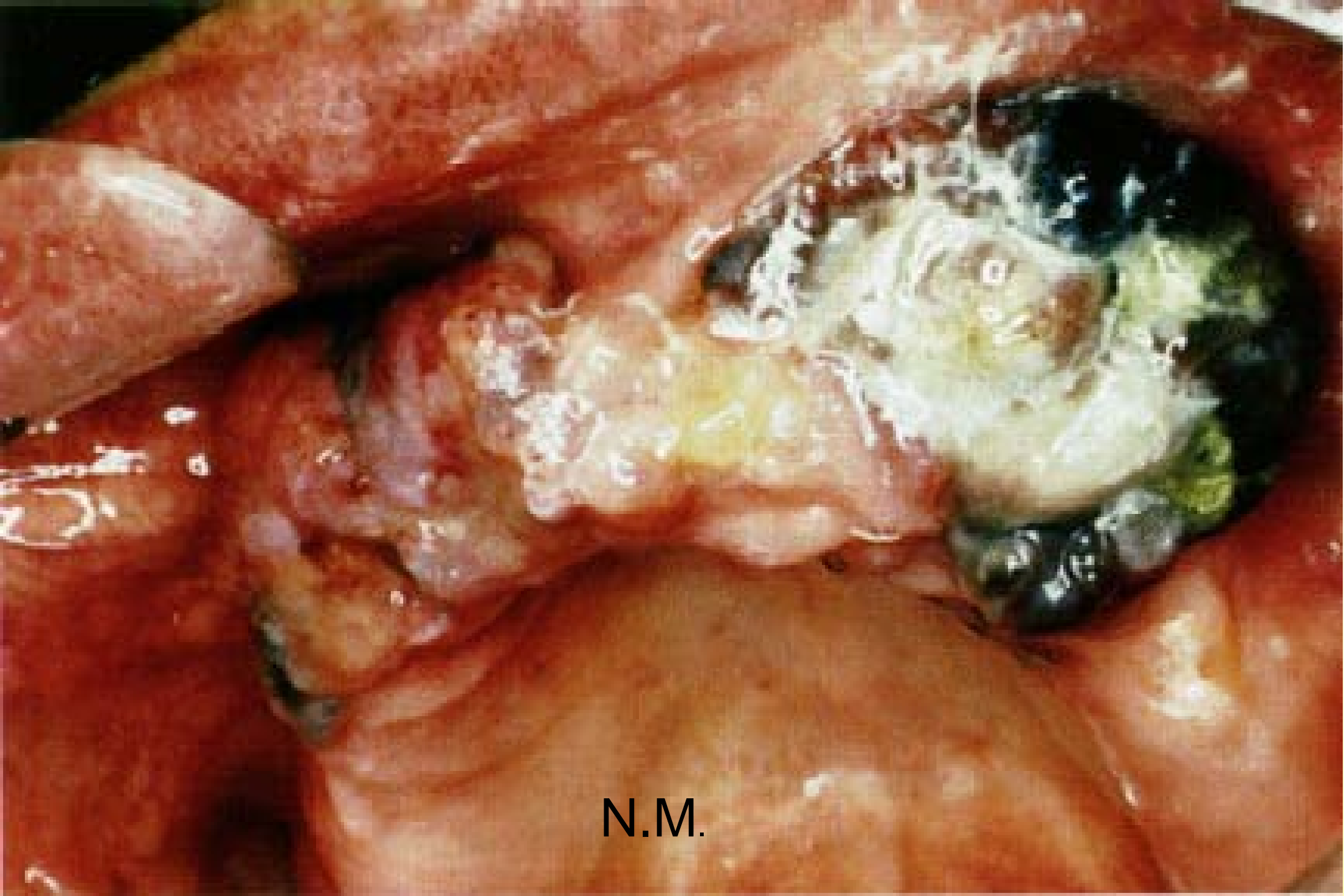


Malignes Melanom





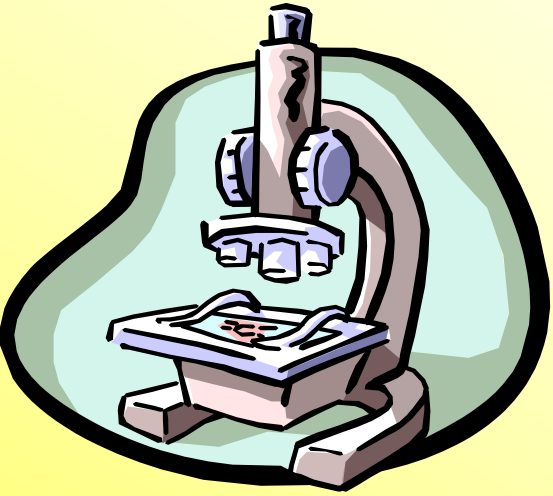
SSM



N.M.

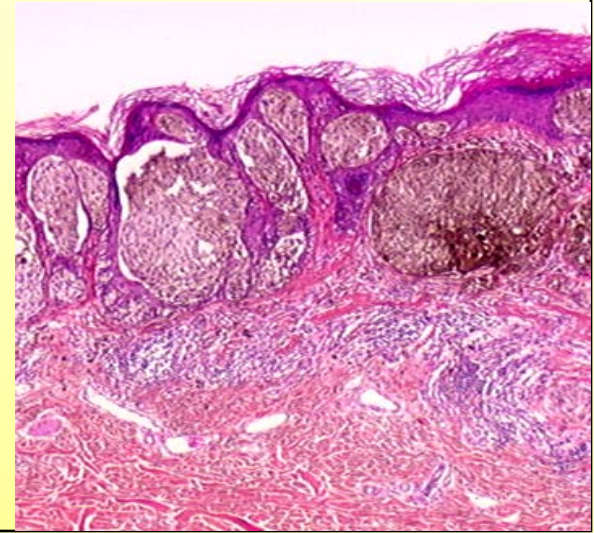


Metastase eines malignen Melanoms



Malignes Melanom

Mikroskopie





Noduläres Melanom



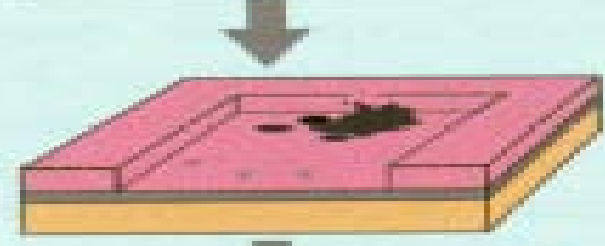
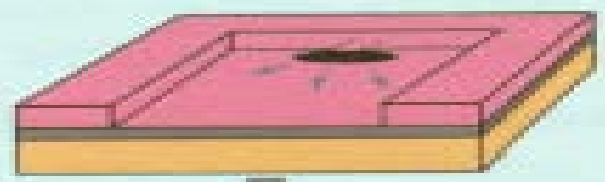
Superfiziellspreitendes Melanom

MM NODULAIRE



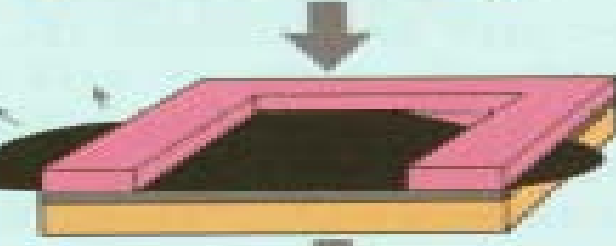
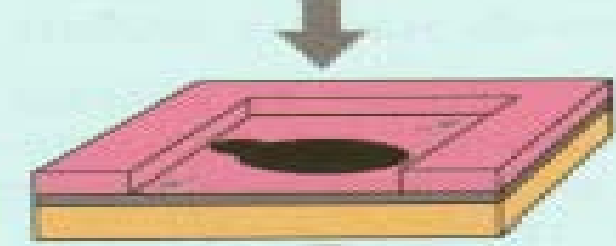
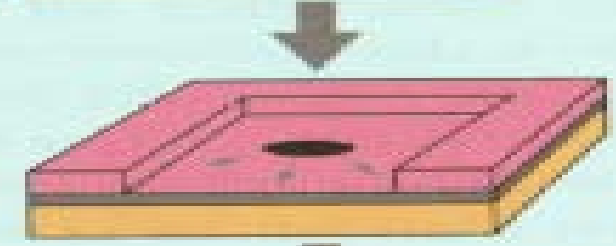
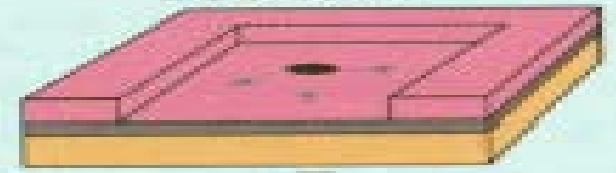
risque de métastase

MM SUPERFICIEL EXTENSIF



risque de métastase

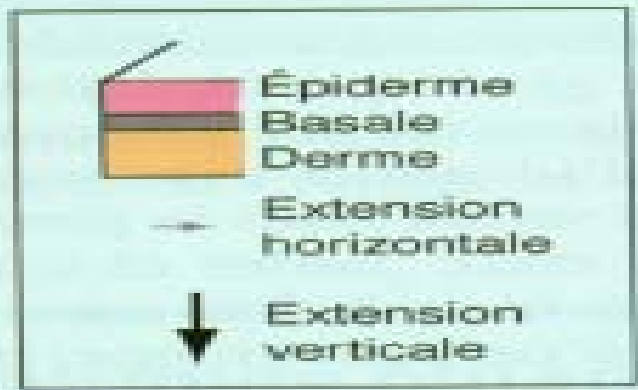
MM LENTIGINÉUX
MM acrolentiginéux
et lentigo malin de
Dubreuilh



risque de métastase

Grosshans E., 2004

Prognose

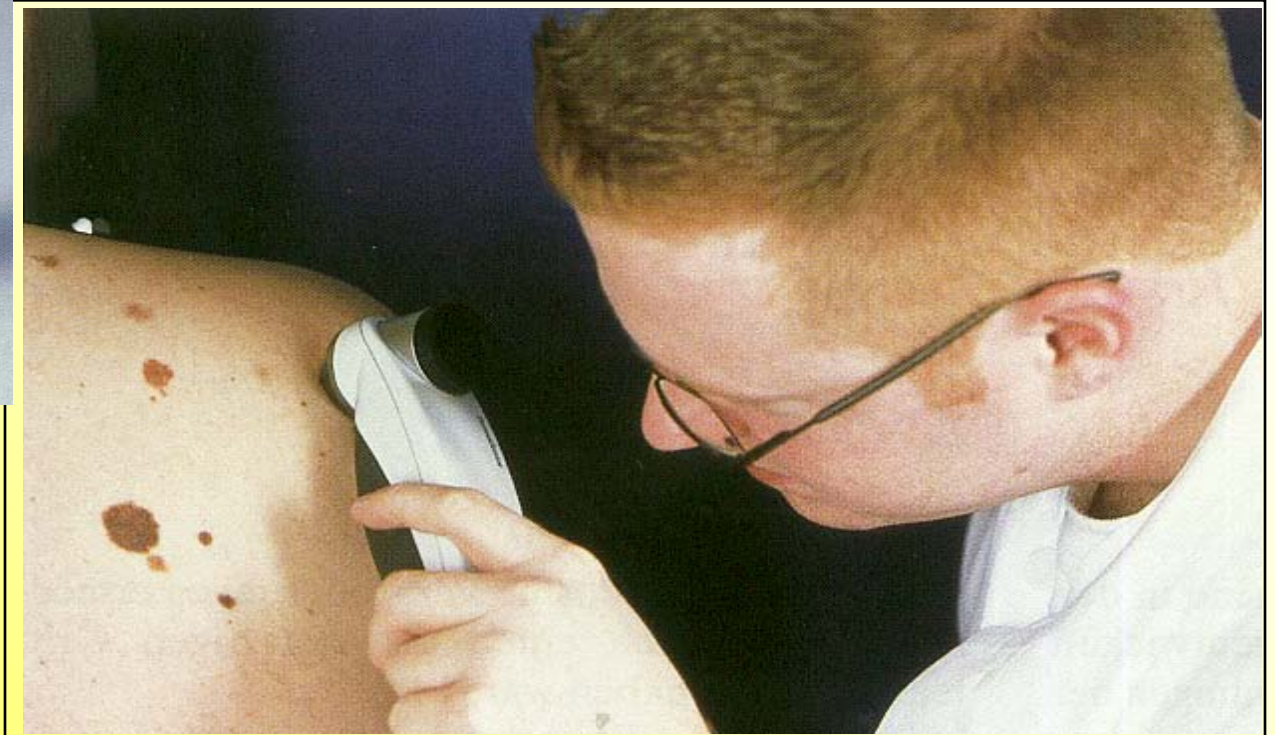


Situations difficiles	Raison des difficultés	Décision conseillée
Lésion pigmentée « X »	Asymétrie, irrégularité de couleur, forme et contours (ABC) de tous les nævus	<ul style="list-style-type: none"> – Excision si atypique par rapport au profil général des autres nævus – Photo de surveillance et exérèse
Mélanome des muqueuses	Critères classiques de malignité en échec	– Biopsie de toute lésion pigmentée muqueuse > 5 mm
Mélanome verruqueux	Pigmentation souvent discrète	<ul style="list-style-type: none"> – Biopsie de toute verrue si halo pigmenté, ou si récurrences multiples
Mélanome de la matrice	Problème d'une bande pigmentée unguéale non spécifique	– Cf. texte
Mélanome sur grand nævus	Difficulté de repérage d'une modification au sein d'une lésion déjà irrégulière	<ul style="list-style-type: none"> – Exérèse systématique des grands nævus conseillée – Alternative : surveillance photographique et biopsie lors de toute modification
Mélanome achromique	Absence de pigment	<ul style="list-style-type: none"> – Examen histologique de tous les botriomycomes – Avoir la biopsie « facile »

Dermatoskopie



Dermogenius

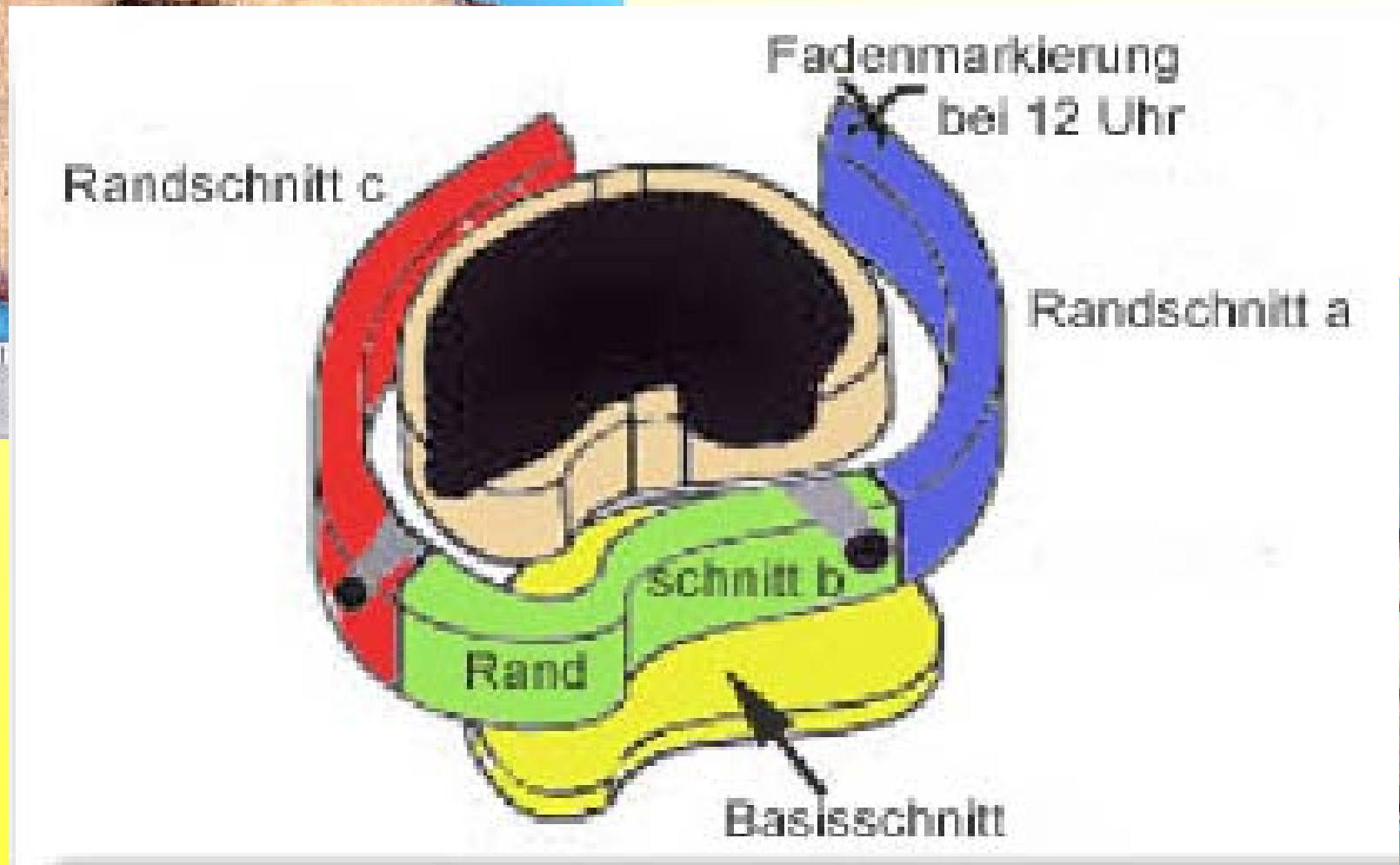


Das wichtigste Ziel der Dermatoskopie ist die schnelle und sichere Diagnostik von malignen Melanomen

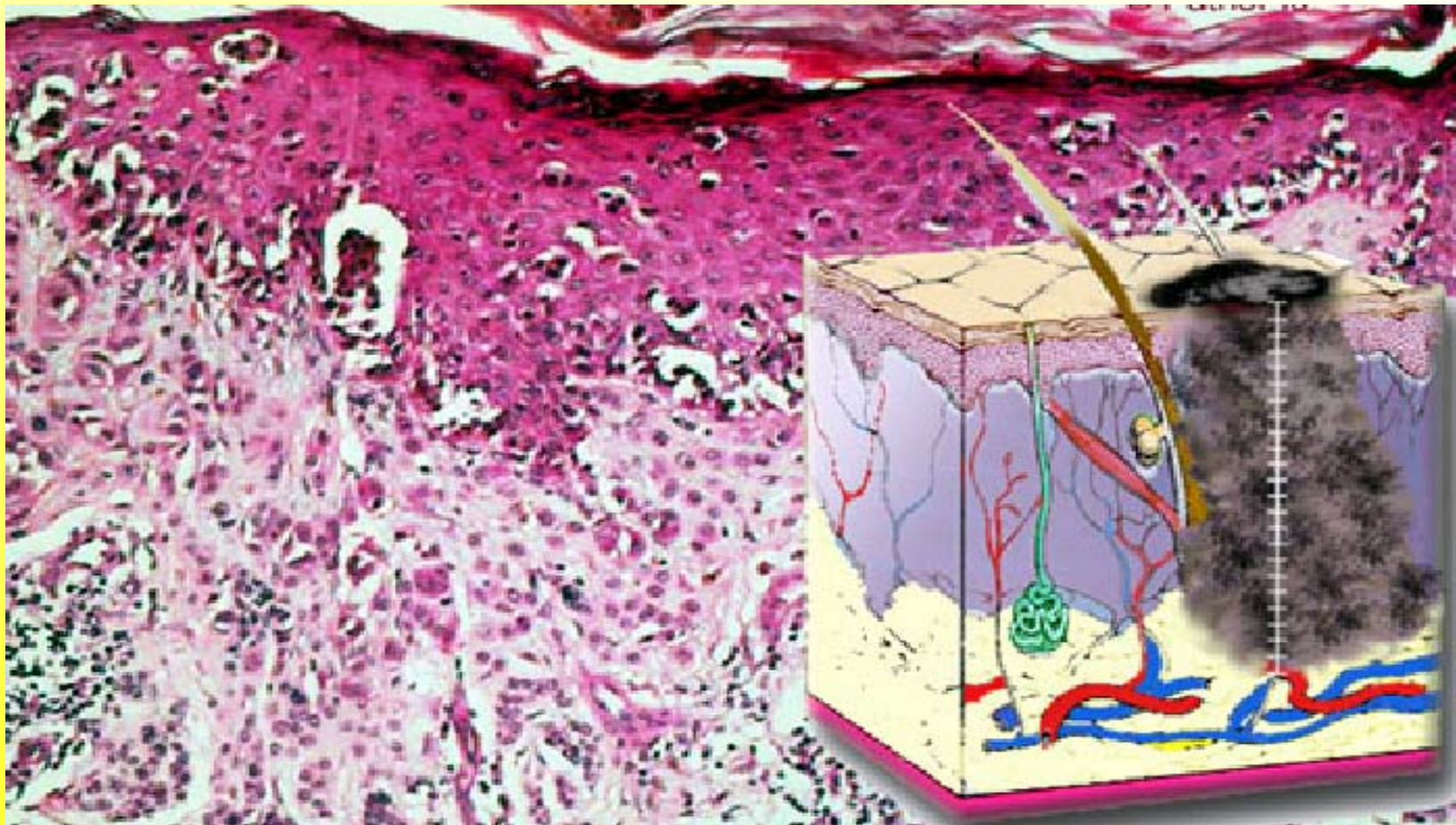
Biopsy punch



Fadenmarkierung



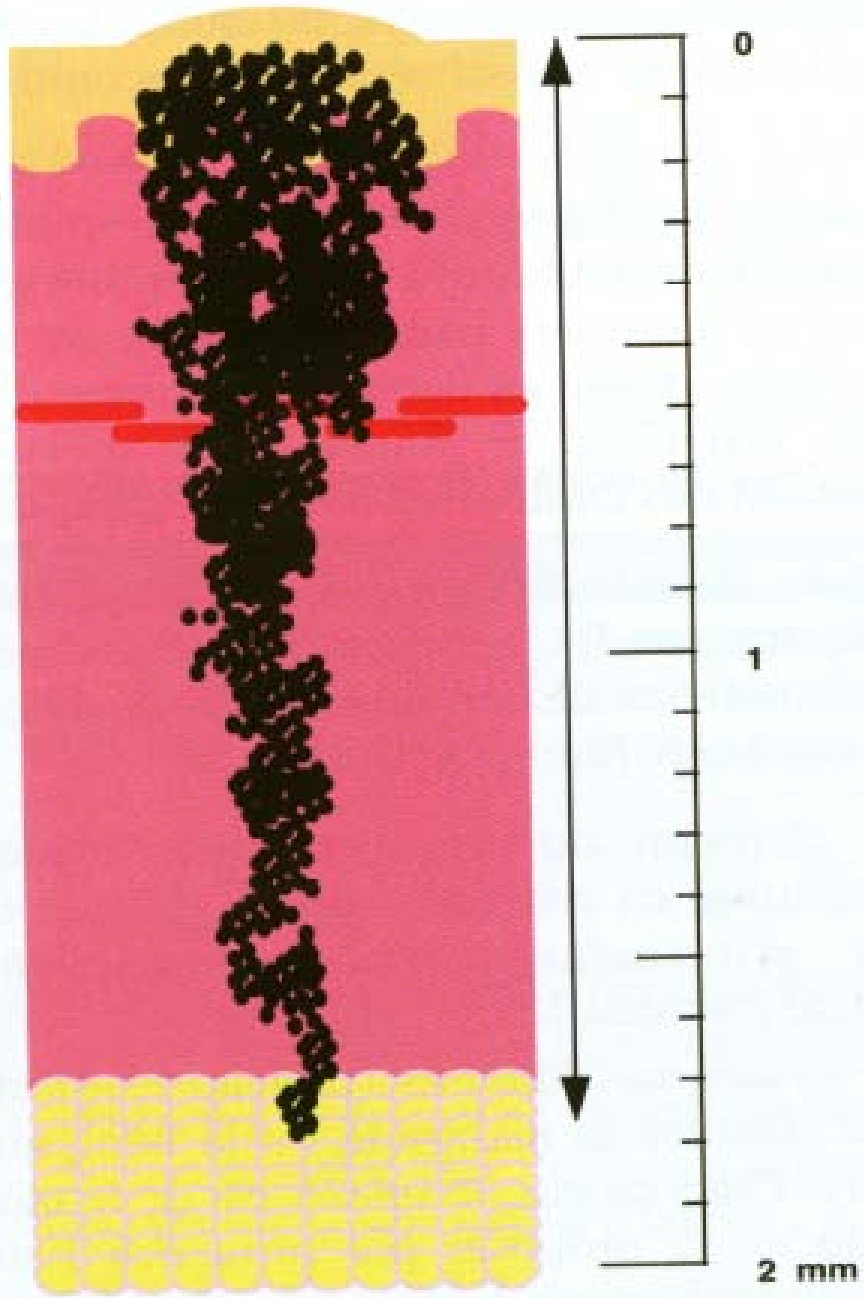
TNM Klassifikation



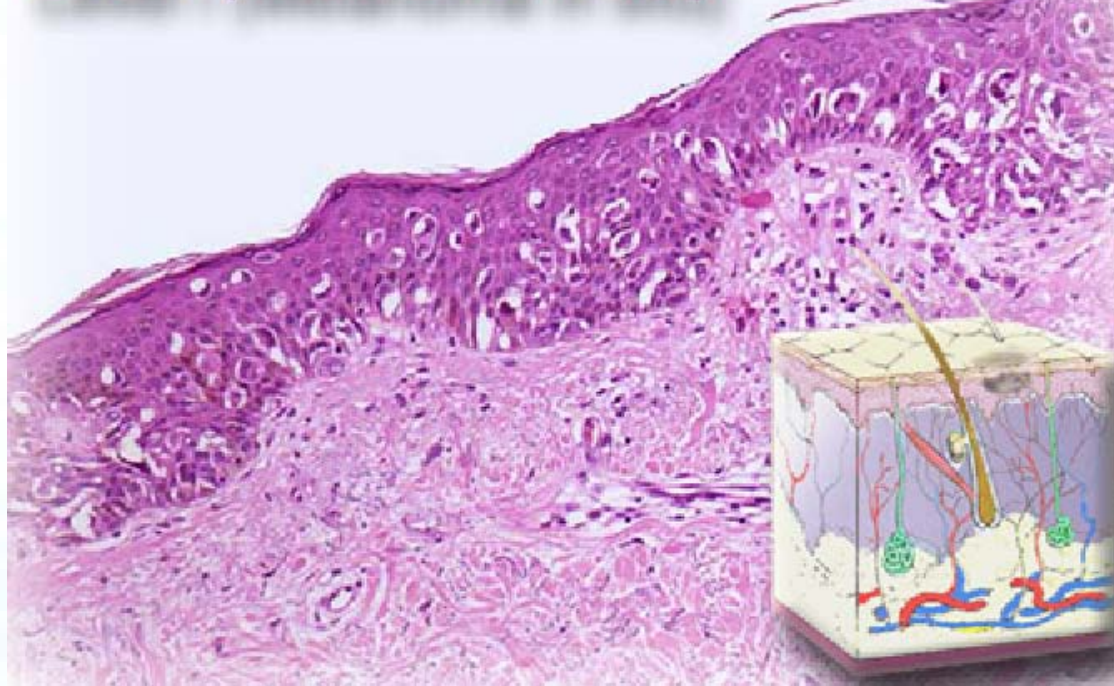
Clark

Breslow

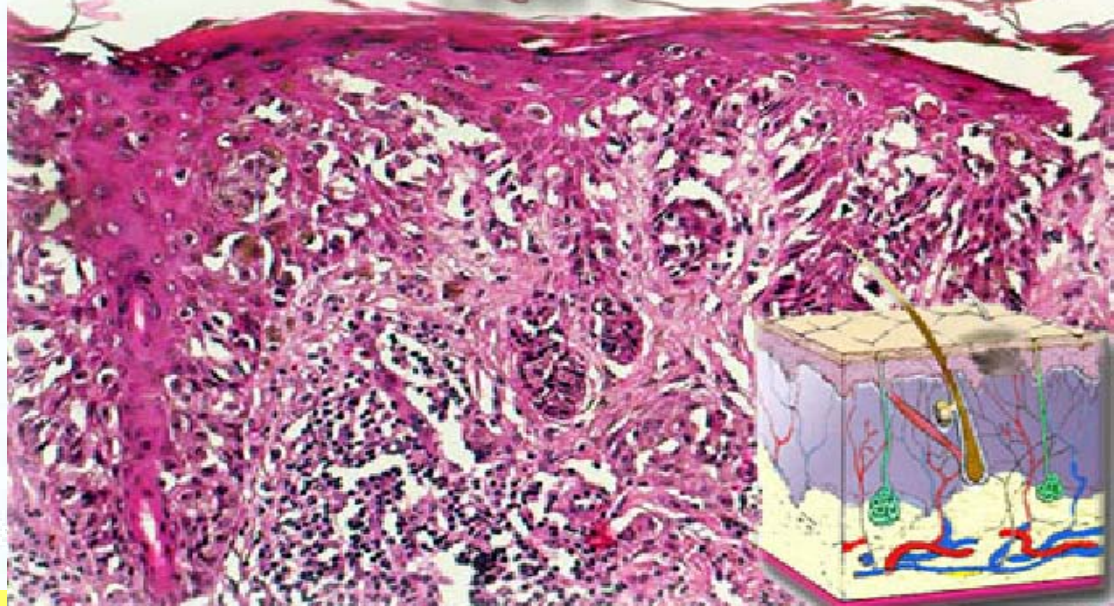
I
II
III
IV
V



Level I (Melanoma in situ)



Level II



Clark

Breslow

I

II

III

IV

V

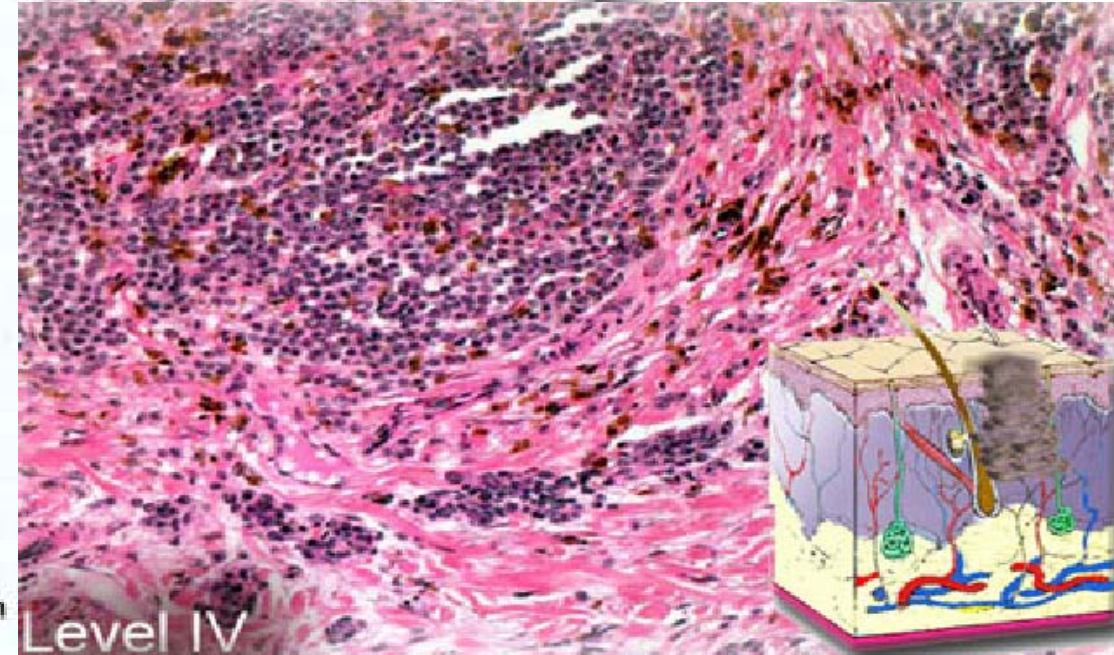
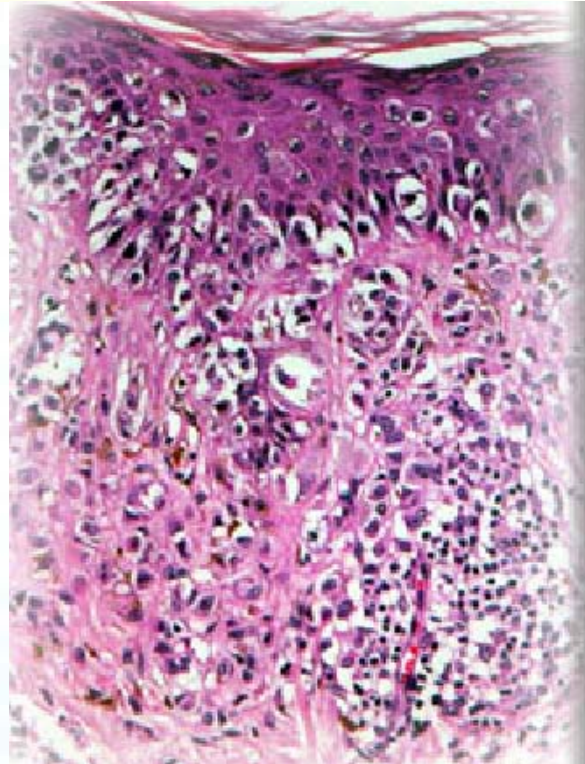
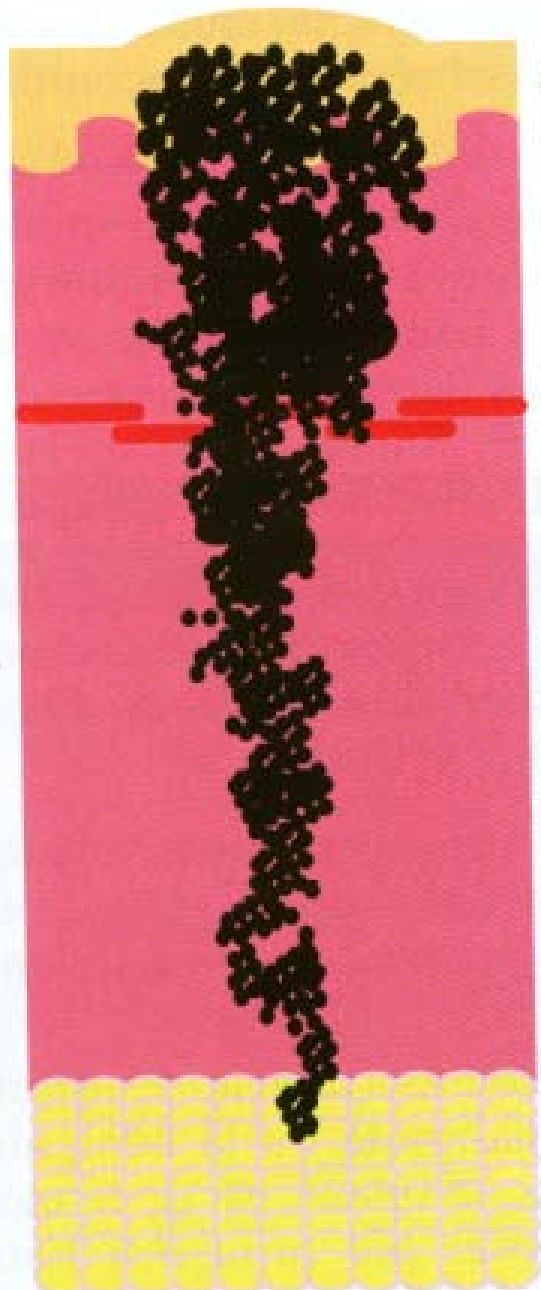
0

1

2 mm

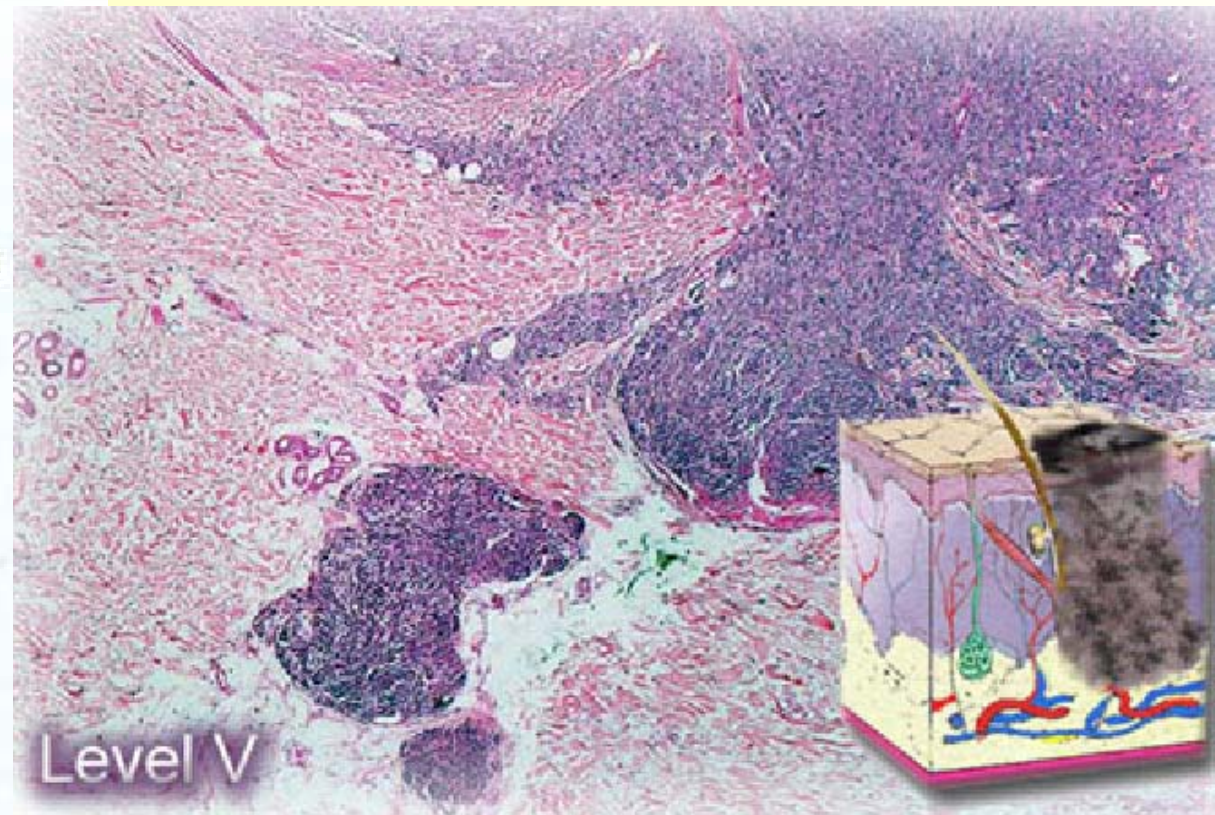
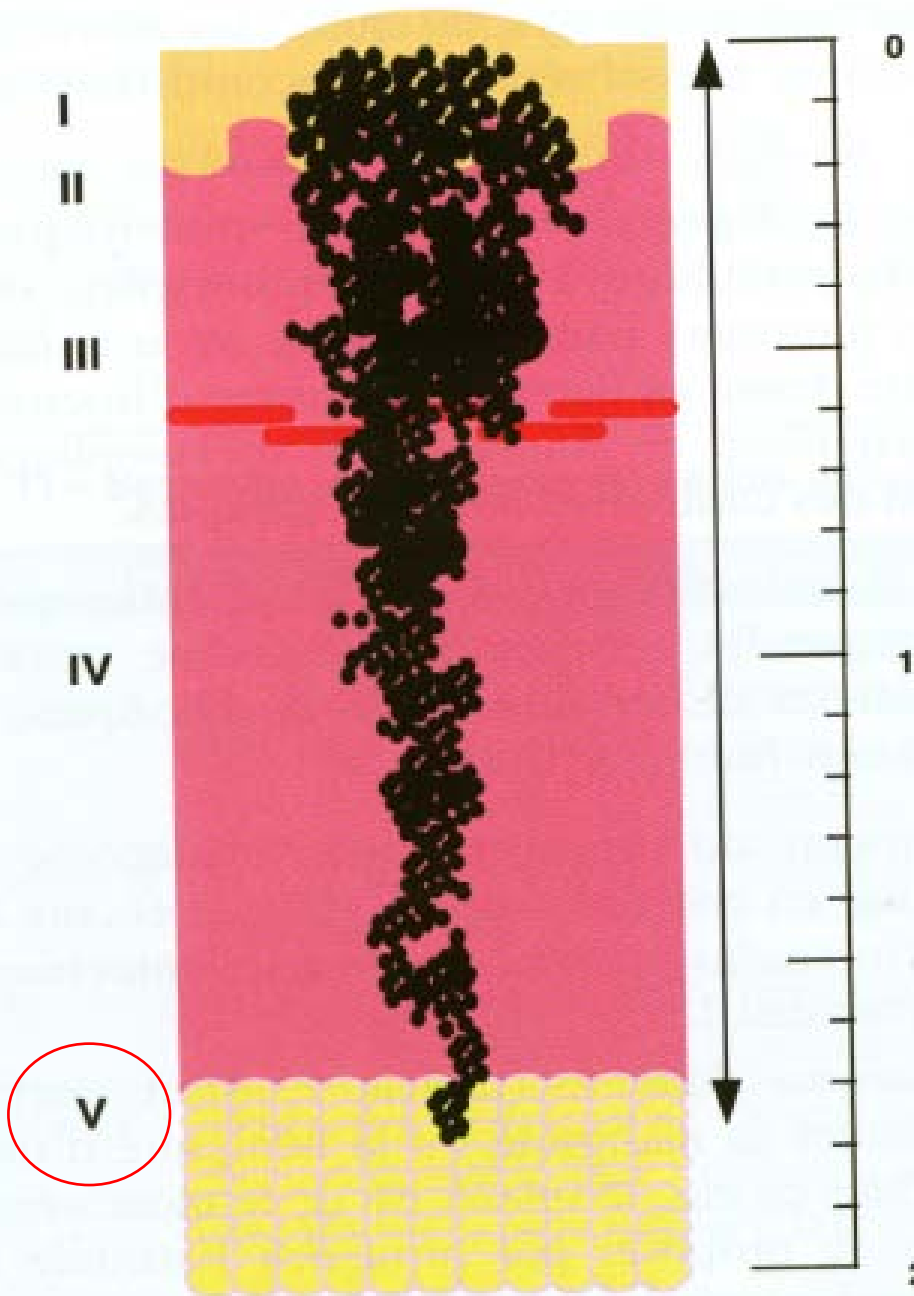
Level III

Level IV

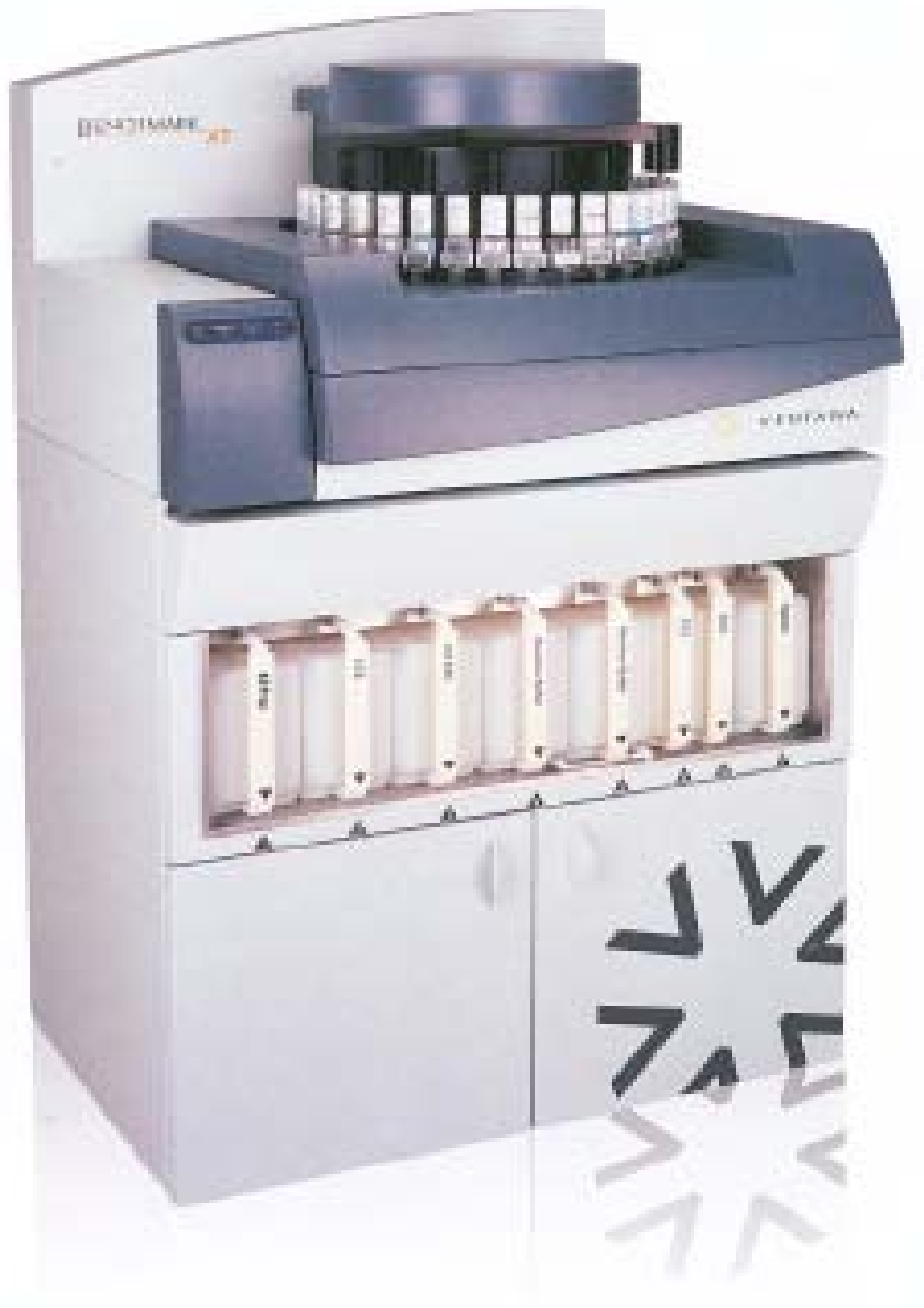


Clark

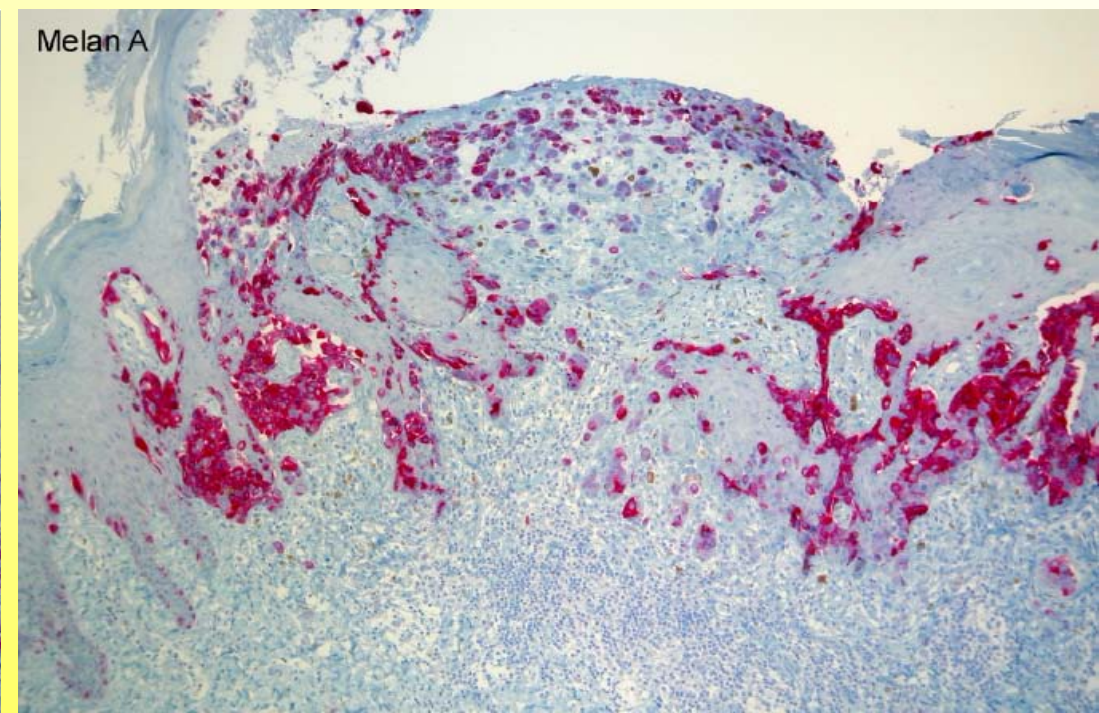
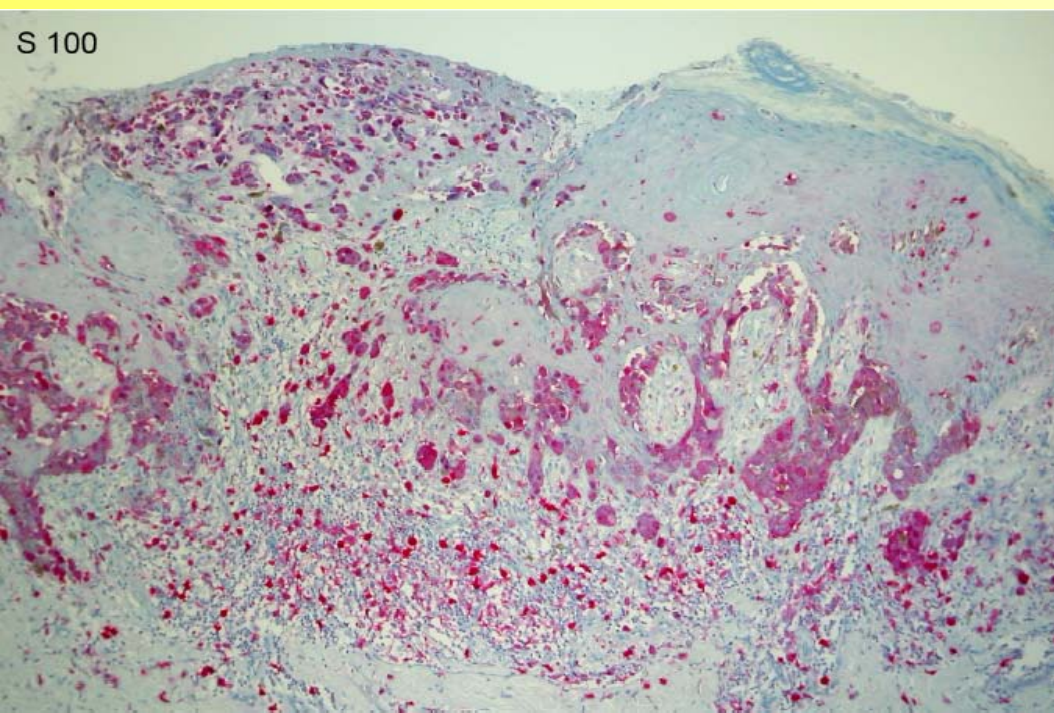
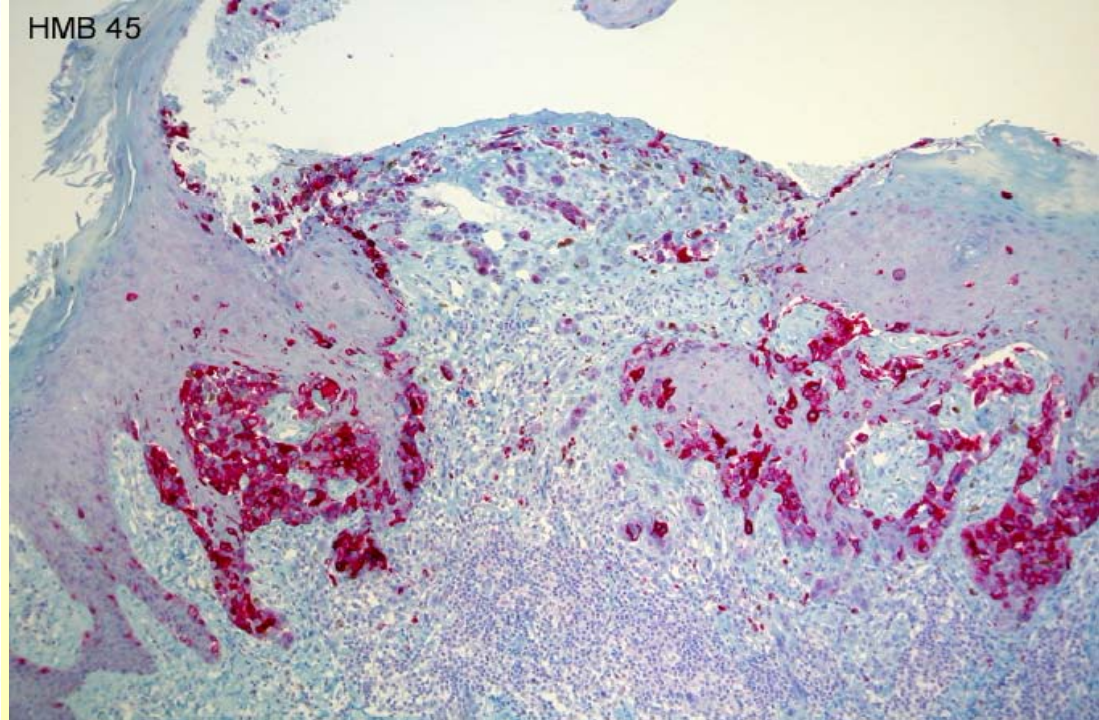
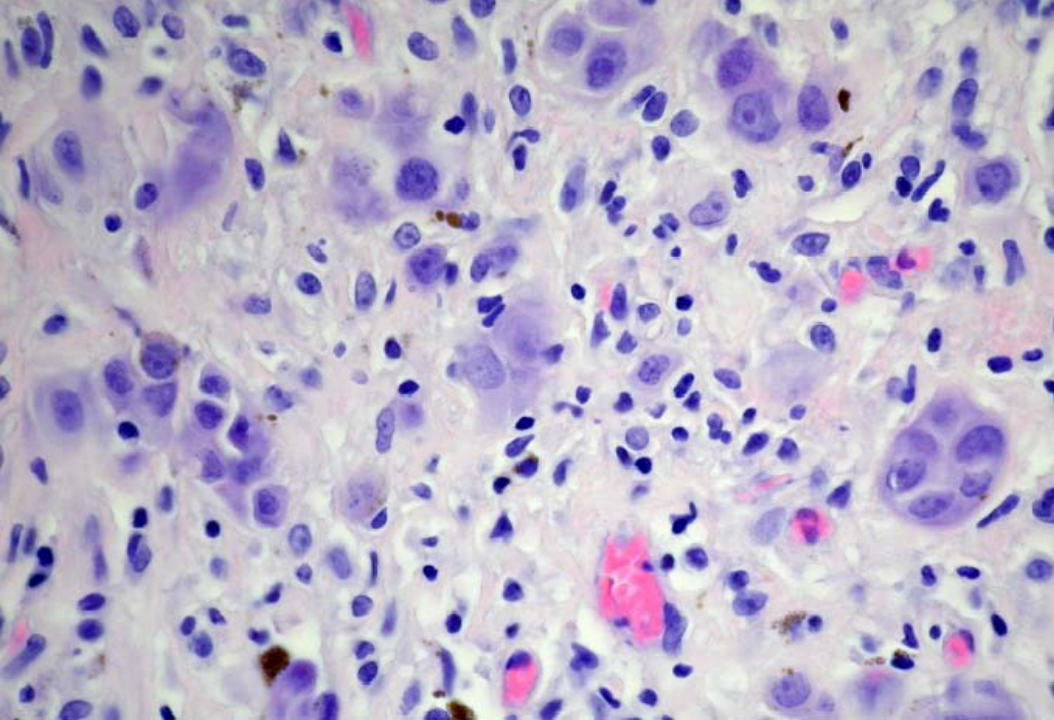
Breslow



2 mm



Automat für Immunhistochemie



Aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus der Schleimhäute im Vergleich zur Haut kommt die Einteilung mittels Tumordicke nach Breslow und Clark level nicht zur Anwendung.

Klinische Stadien:

- I. Lokalisierter Tumor
- II. Metastasen in regionalen Lymphknoten
- III. Fernmetastasen

Grosshans E., 2004

Rezidiv
in 5 J.

Sterberate
in 5 J.

Sterberate
in 10 J.

Mélanome primitif, après exérèse	Intraépithélial	0 %	/	/
	Breslow : 0,20-0,75 mm	< 10 %	< 5 %	< 5 %
	Breslow : 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
	Breslow : 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
	Breslow : > 4 mm	70 %	40 %	50 %
Mélanome régional, après curage	1 adénopathie	70 %	50 %	> 60 %
	> 4 adénopathies	> 80 %	> 70 %	> 80 %



1. Pigmentierte Mundschleimhautläsionen

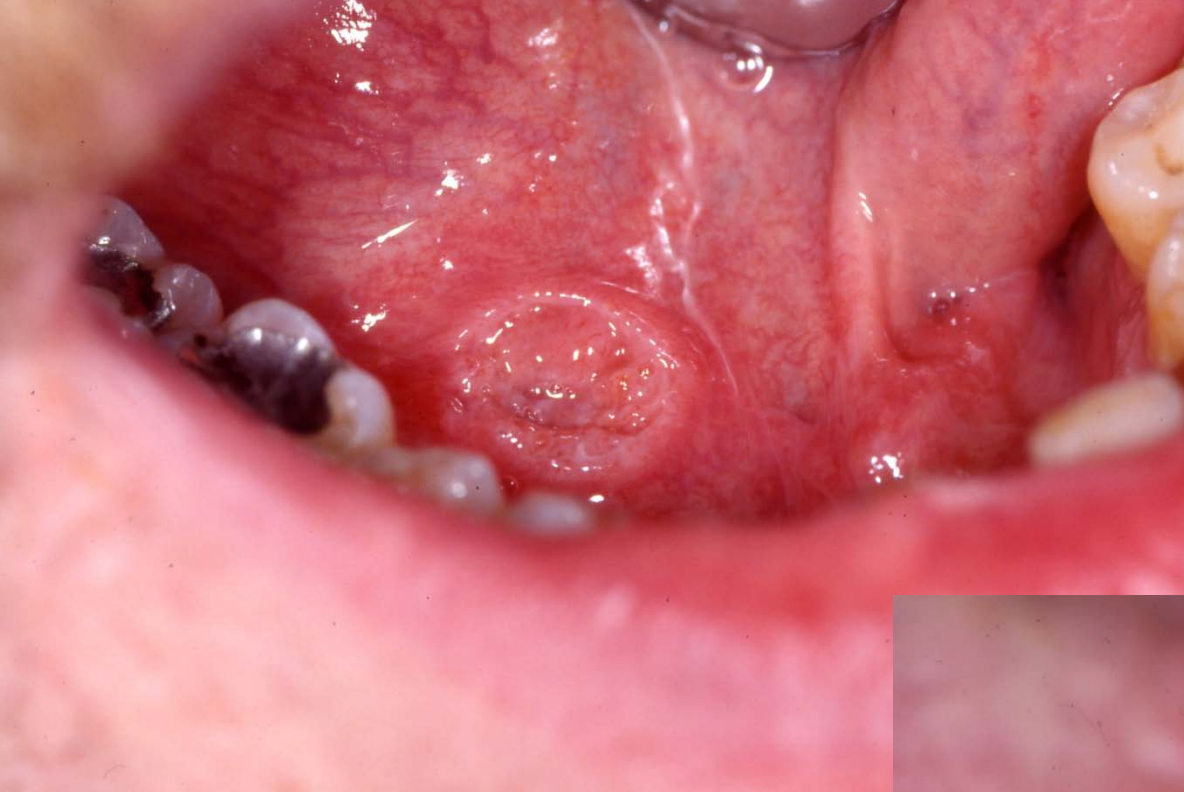
2. Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut und dessen Vorstufen

3. Stellenwert der Zytologie / DNA-Zytometrie in der Oralchirurgie

Mundkrebs in Deutschland

- 3.4% aller männlichen, 1% aller weiblichen Krebstodesfälle
 - 10.400 neue Fälle pro Jahr
 - • ∴ = 1:3
 - 4.699 Todesfälle 2002
 - Inzidenz seit 1970 steigend
- 5-Jahres-Überlebensrate: 47% Männer, 37% Frauen
 - seit 50 Jahren gleichbleibend

(Howald et al., 1996; RKI, 2006)



Frühes Stadium

← pT1 (< 1cm)

Frühes Stadium

→ pT1 (< 1cm)

pT1: =< 1cm, pT2: 2-4cm,
pT3>3 cm

pT4: Knochen-Infiltration





Spätes Stadium

pT3 (>3 cm)

Mundkrebs in **frühen Stadien** ist heilbar

operiert in Stadien

T_{is} and T1 N0 M0, n = **111**

T1 N1 M0, n = 3

T4 N1 M0, n = 3

Fünf-Jahres-Überlebensrate: 96,7%

Mignona et al. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncology* (2006) 42, 819-824

Mundkrebs in **frühen Stadien** ist heilbar

Fünfjahres-Überlebensrate von **50 Patienten** mit operiertem Mundkrebs im **Stadium I**:

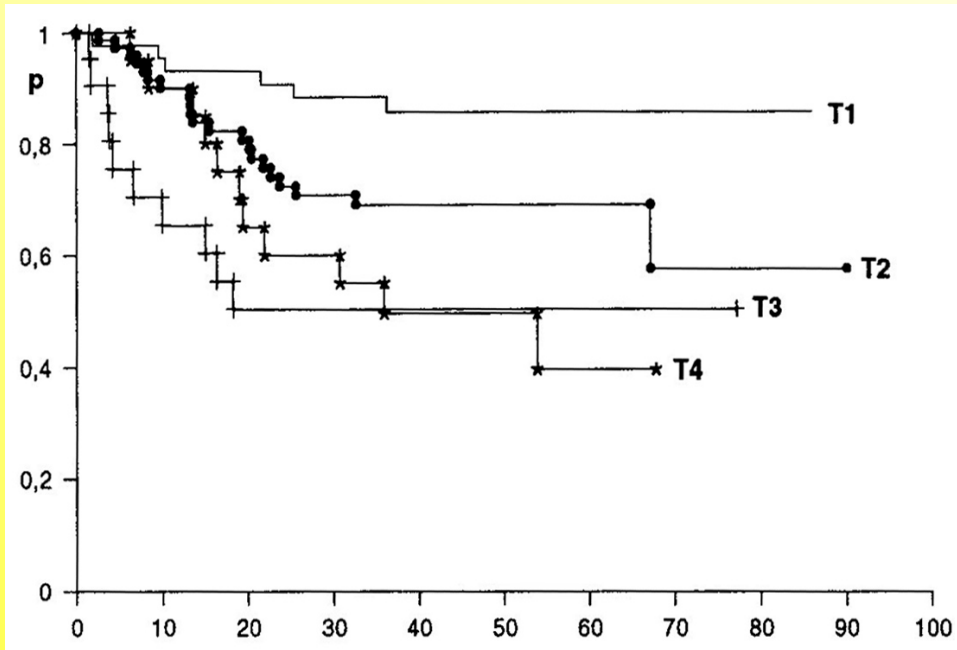
90 %

Huang et al., Clinicopathologic Evaluation of Prognostic Factors for Squamous Cell Carcinoma of the Buccal Mucosa. *J Chin Med Assoc* 70 (2007) 164-170

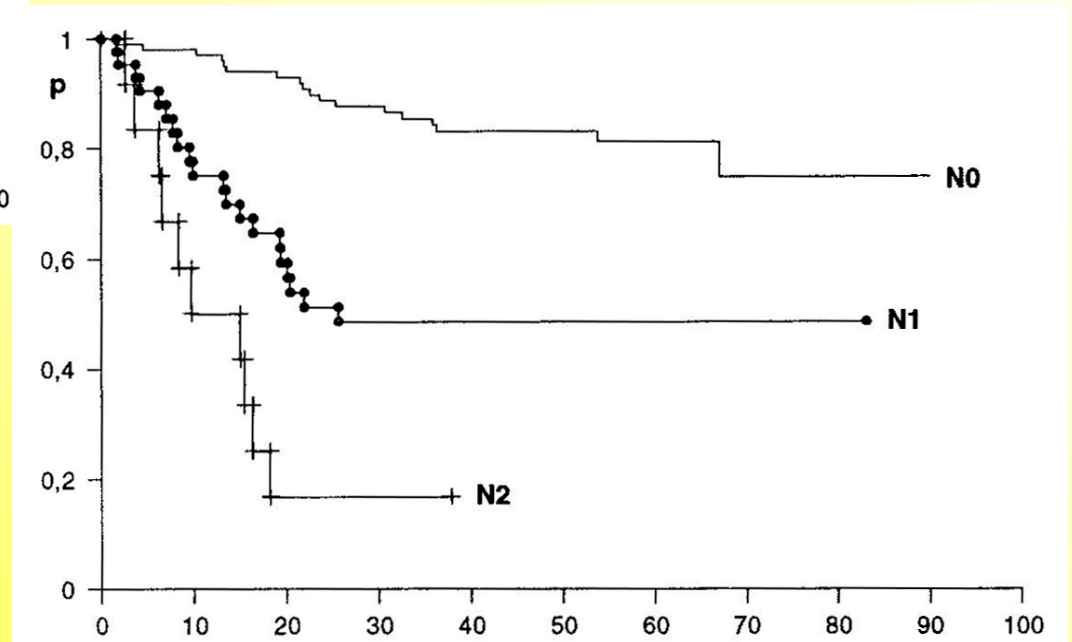
Überlebensraten beim Mundkrebs

Stadium	TNM	5-Jahres Überlebensrate
I	T1 N0 M0	85%
II	T2 N0 M0	66%
III	T3 N0 M0 oder T1, T2 oder T3, N1 M0	41%
IV	Jedes T4, jedes N2, jedes N3 oder jedes M1	9%

Prognose hängt vom **Stadium** bei Operation ab



N = 169



Wellen, RWTH-Aachen, 1996

Es ist gesichert dass die Mehrzahl oraler Plattenepithelkarzinome auf der Basis **Vorläuferläsionen entsteht** (Forastiere et al., 2001)

Eine **Kanadische Studie** zeigt **das weniger als 50 %** der Zahnärzte konnten

Erythroplakien und Leukoplakien ihrer Bedeutung als wichtigste Vorläuferläsionen korrekt zuordnen.

(Clovis et al. 2002)

Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

Potenzial zur malignen Transformation

Proliferative verrucöse Leukoplakie	◆ ◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Stomatitis nicotina (smokerspatch)	◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Erythroplakie	◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Orale submucöse Fibrose	◆ ◆ ◆ ◆ ◆
Erythroleukoplakie	◆ ◆ ◆ ◆
Granuläre Leukoplakie	◆ ◆ ◆ ◆
Laryngeal keratosis	◆ ◆ ◆
Aktinische Cheilitis	◆ ◆ ◆
Homogene Leukoplakie	◆ ◆
Plummer-Vinson Syndrom (Eisenmangelanämie)	◆ ◆
Chewing-tabacco-keratosis	◆
Lichen planus erosivus	◆

Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

Potenzial zur malignen
Transformation

Proliferative verrucöse Leukoplakie



4:1 Frau : Mann, ältere Patienten

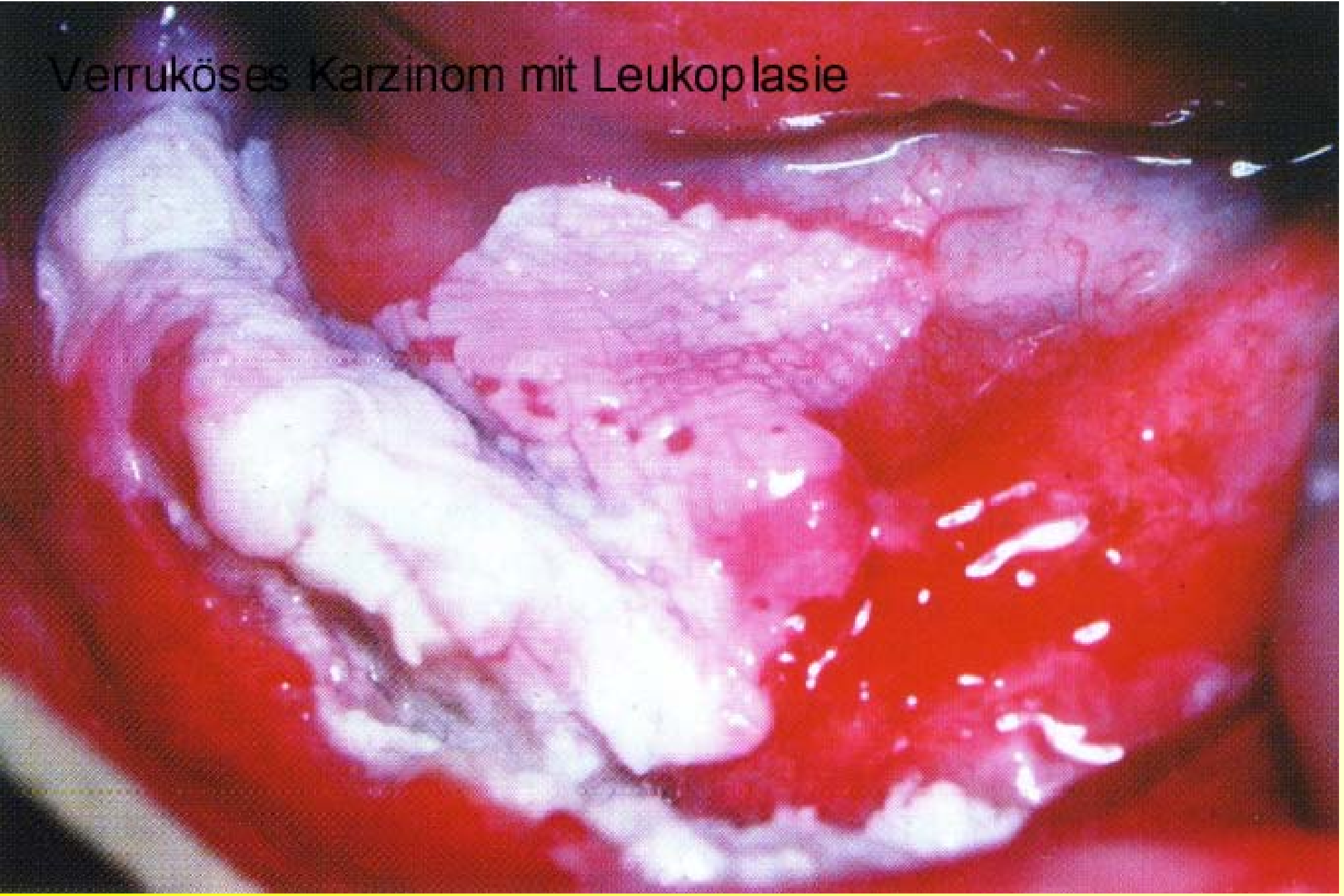
Keine sichere Zusammenhang mit Rauchen

Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

Verruköse, proliferierende Leukoplakie



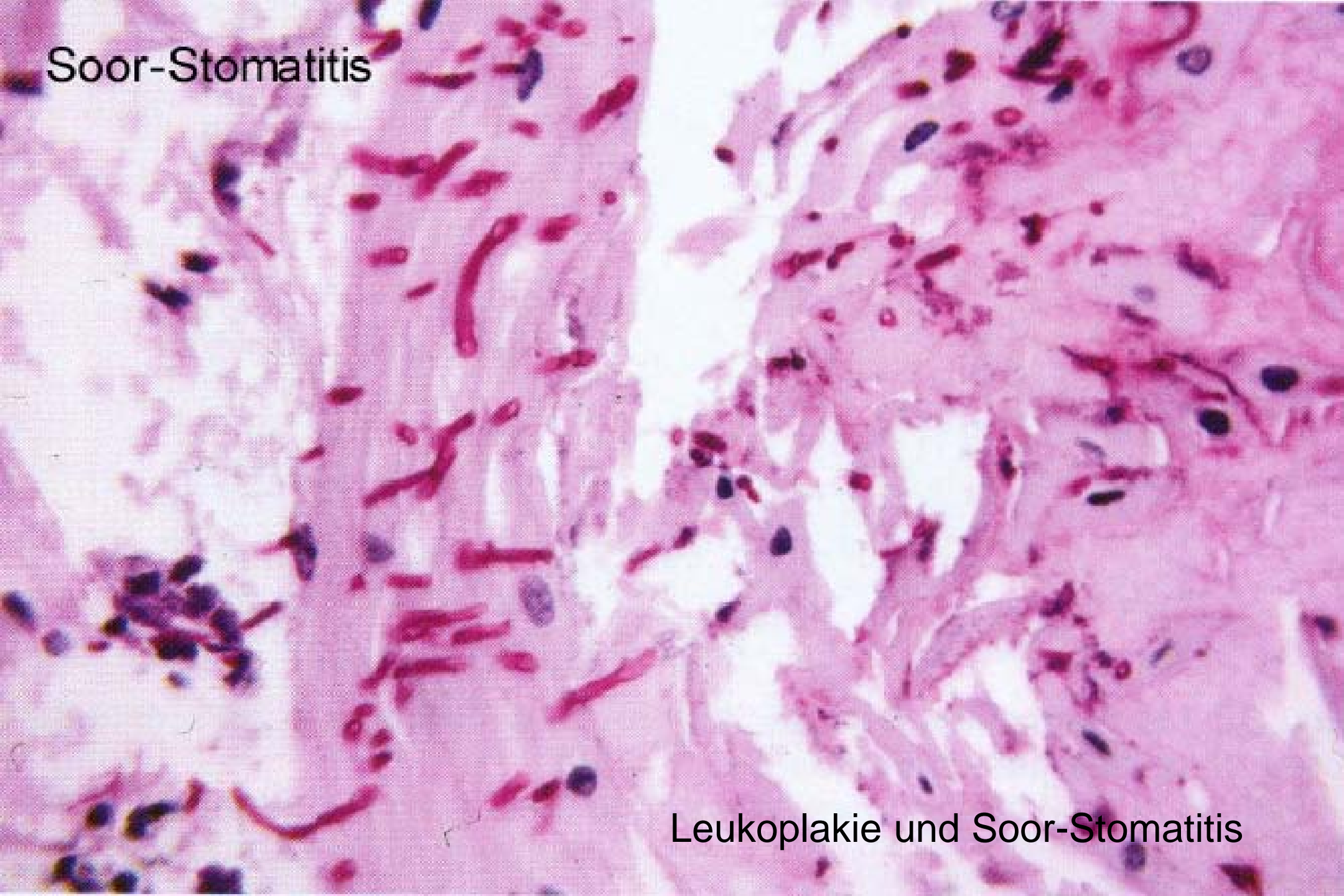
Verruköses Karzinom mit Leukoplasie



Leukoplakie



Soor-Stomatitis



Leukoplakie und Soor-Stomatitis

Leukoplakie

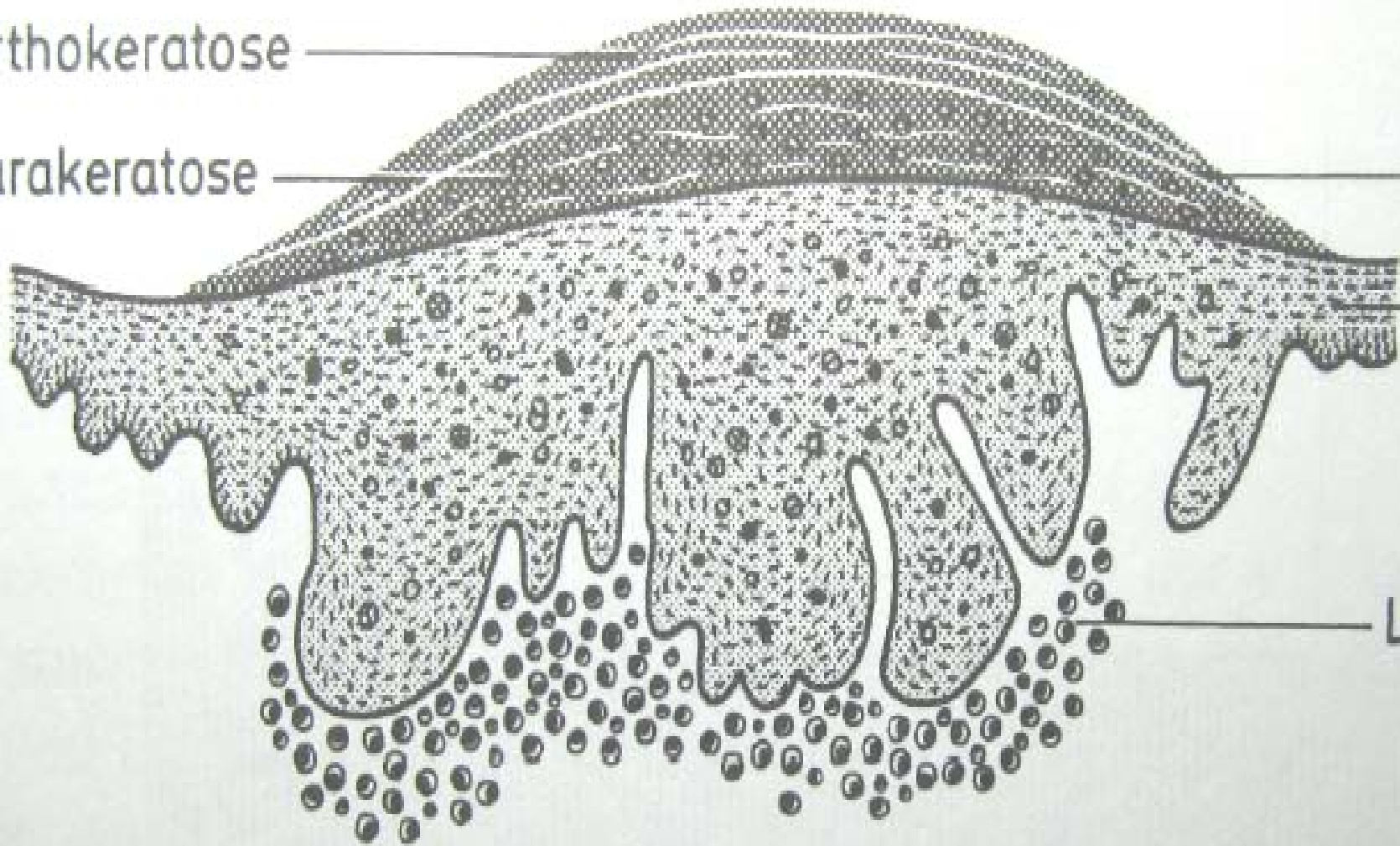
Orthokeratose

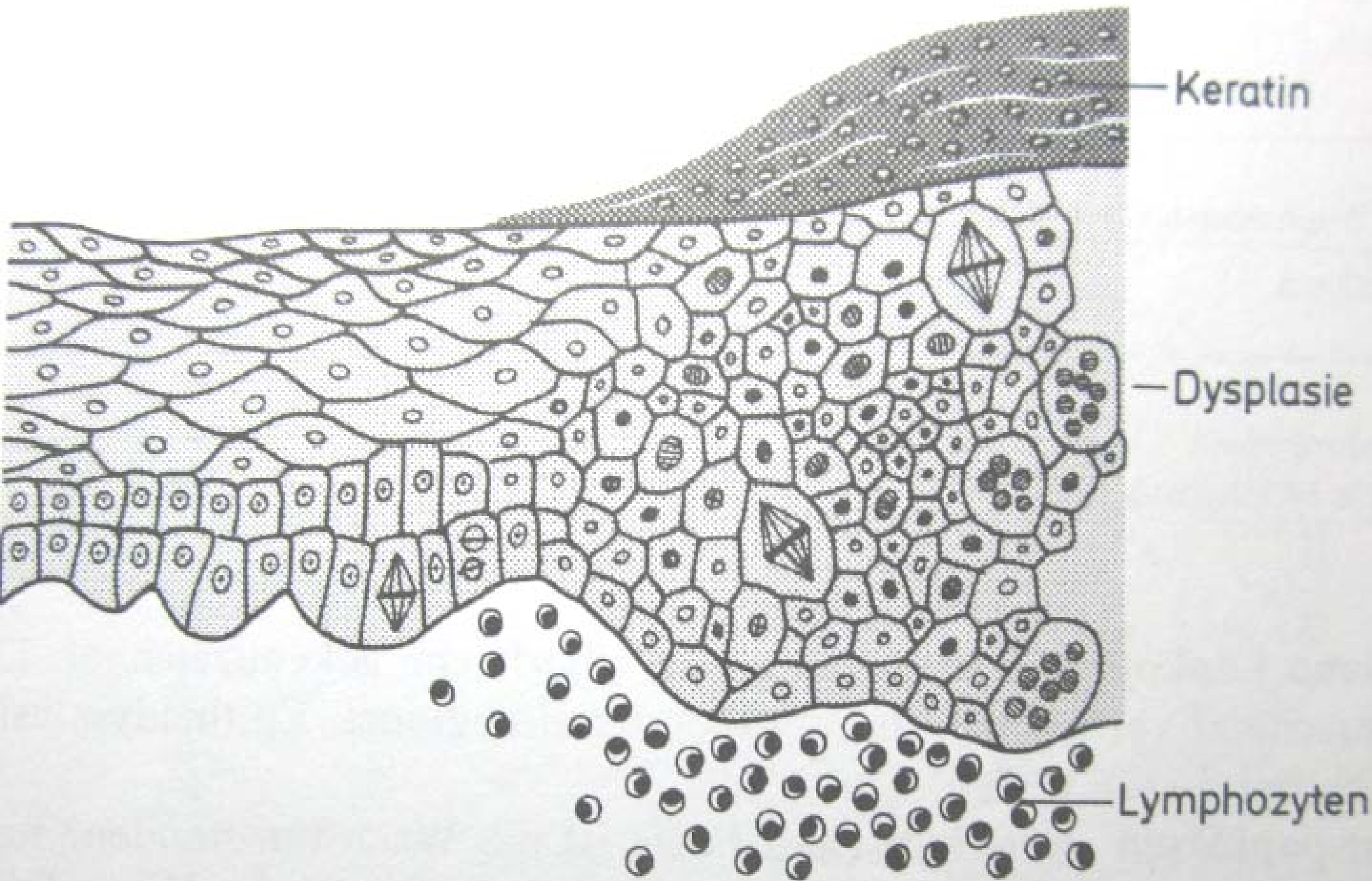
Parakeratose

Keratin

Epithel

Lymphozyten





Einfache Leukoplakie ohne Dysplasien: 73 %

Leukoplakie mit diskreter Dysplasie: 23%

Leukoplakie mit mäßiggradiger Dysplasie: 3,5 %

Geringe und mittlere Dysplasie = fakultativen Präkanzerosen

Leukoplakie mit schwerer Dysplasie: 1,5 %

Schwere Dysplasie = obligate Präkanzerose

Carcinoma in situ: 1 %

(Nelson Lobos, 1995)

Maligne Transformation oraler Leukoplakien

6.7% im Mittel

Author / Jahr	Land	Fallzahl	Beob.zeitraum	%
Pindborg et al., 1968	Denmark	248	3.9	4.4
Silverman and Rosen 1968	USA	117	1-11	6.0
Kramer et al., 1970	UK	187	-	4.8
Metha et al., 1972	India	117	10	0.9
Silverman et al., 1976	India	4762	2	0.13
Bánóczy et al., 1976	Hungary	670	9.8	6.0
Silverman et al., 1984	USA	257	7.2	17.5
Lind, 1987	Norway	157	9.3	8.9
Schepman et al., 1998	Netherlands	166	2.5	12.0

Prävalenz der oralen Leukoplakie

Indien	0.2 - 4.9%
Schweden	3.6%
Deutschland (Berlin)	1.6% ^m 0.2% ^w
USA	2.2%
ehem.UdSSR (1986)	8.0%

Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

Potenzial zur malignen
Transformation

Stomatitis nicotina (smokers patch)



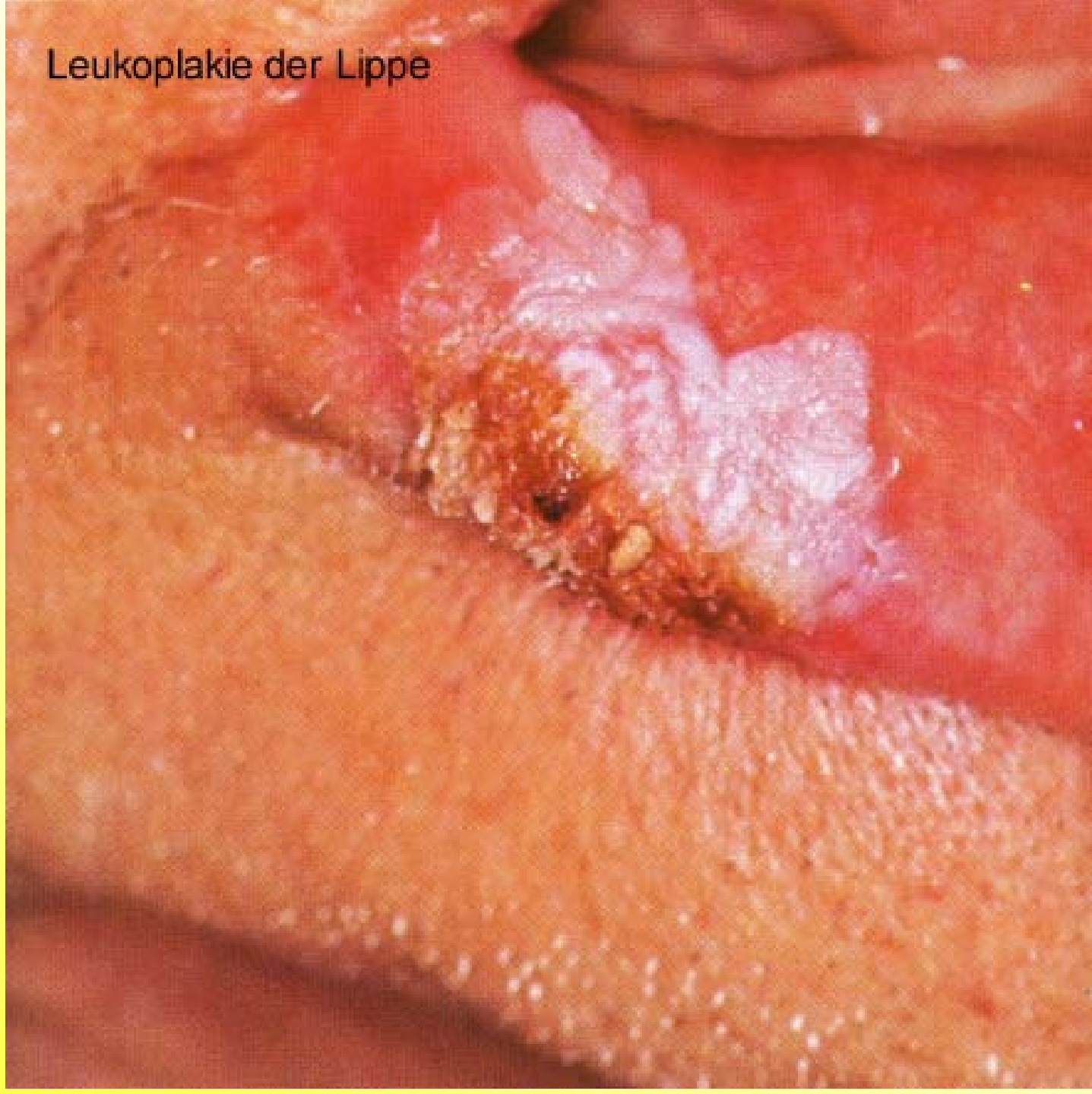
Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

Die Erkrankung verschwindet nach aufhören mit Rauchen

Leukoplakie der Lippe

Stomatitis nicotina

Typisch für chronischer
Zigaretten oder Pfeife
Raucher



Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

Potenzial zur malignen
Transformation

Erythroplasie

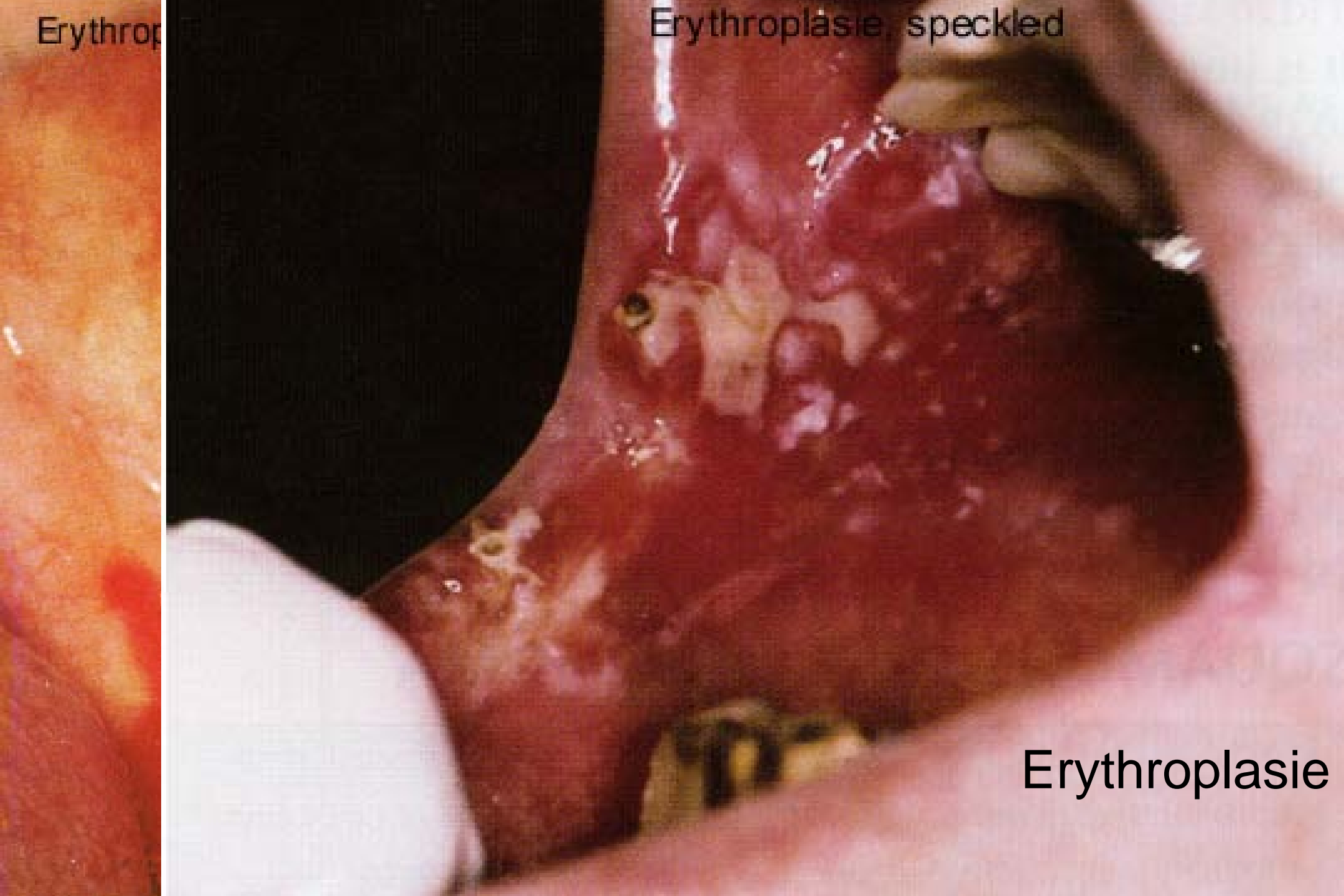


Ältere Männer, Raucher

Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

Erythropl

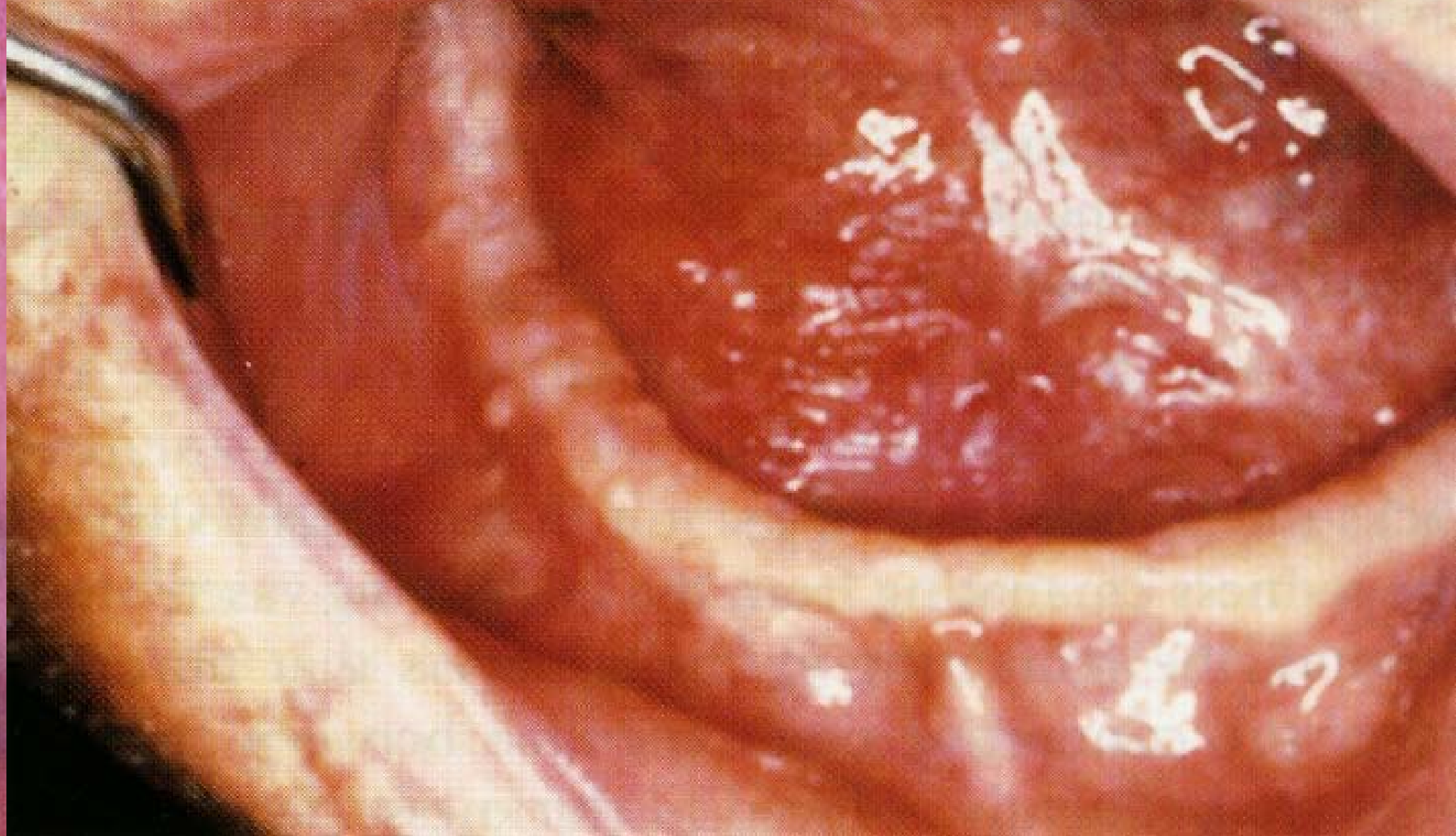
Erythroplásie speckled



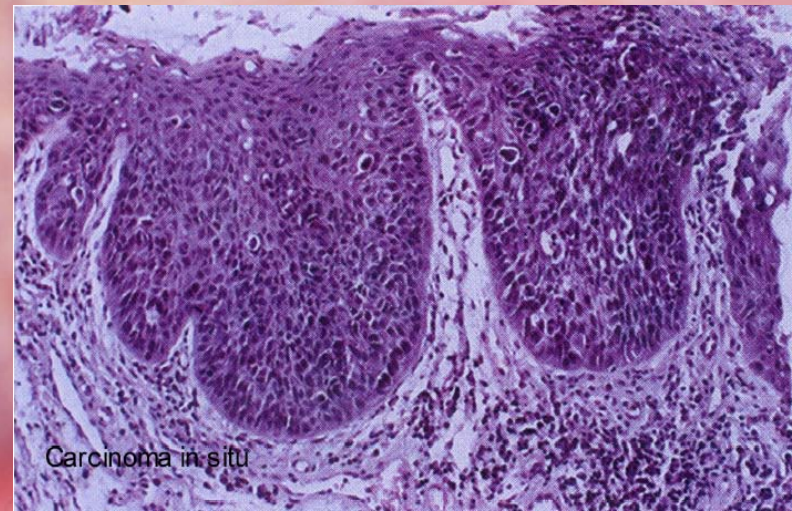
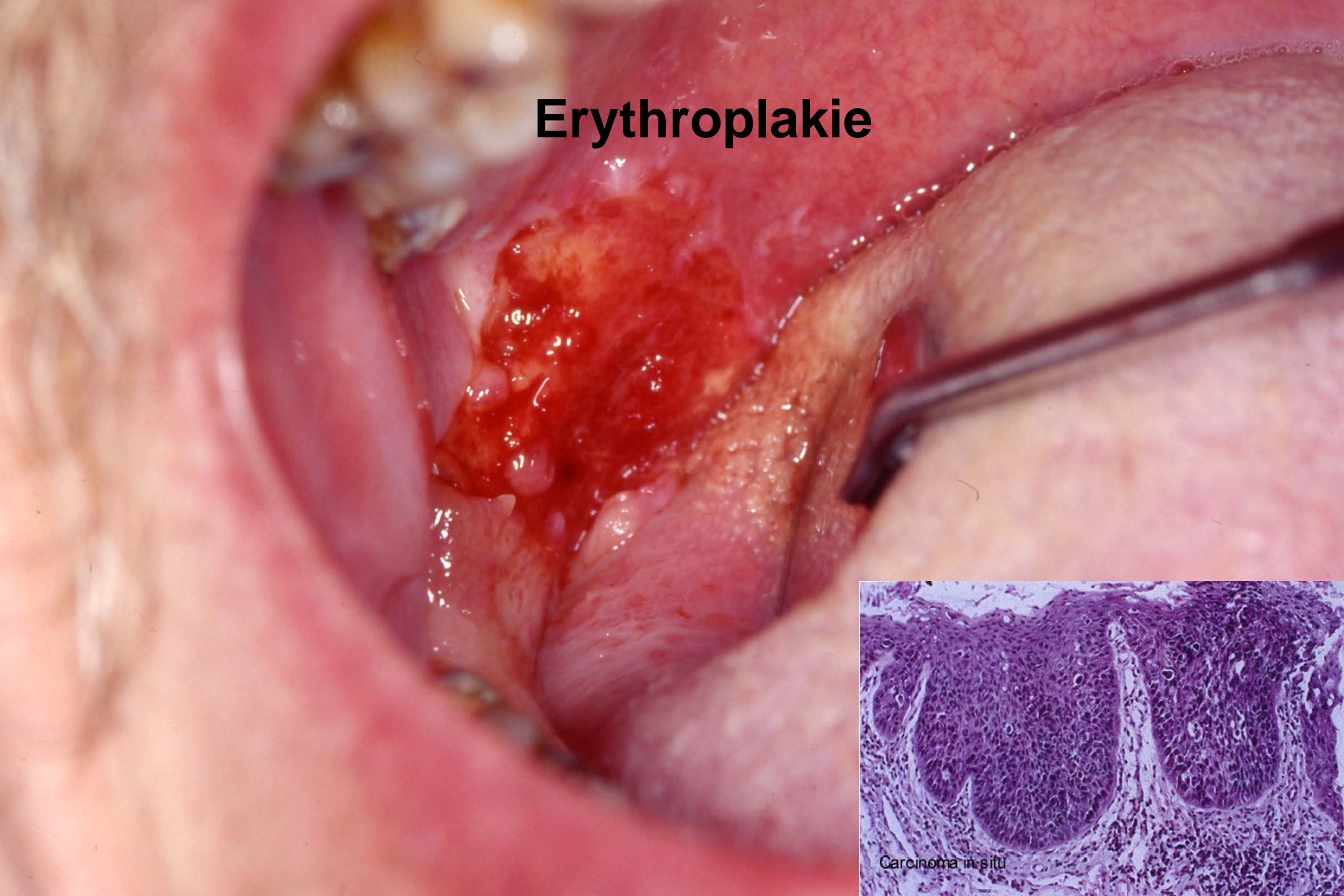
Erythroplásie

Erythroplasie

Erythroplasie



Erythroplakie



Carcinoma in situ

Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

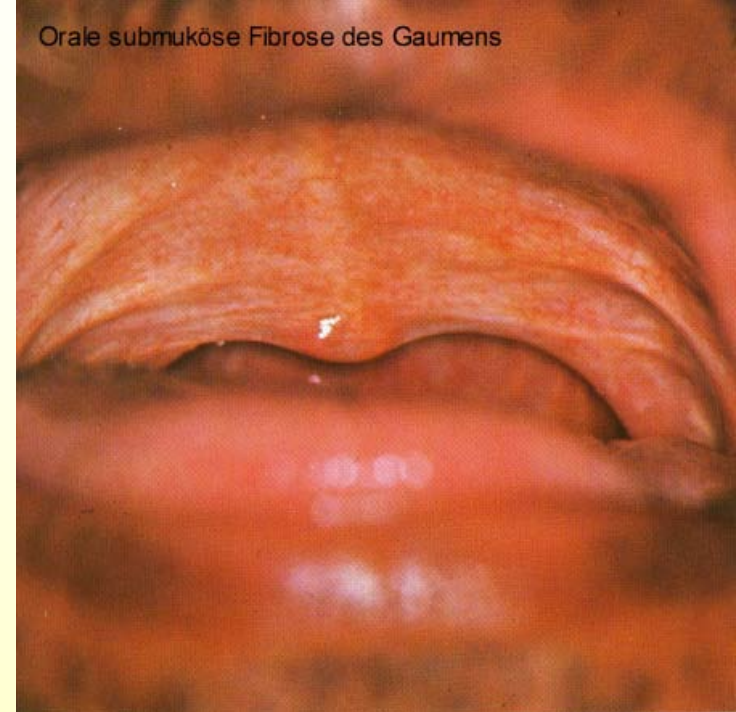
Potenzial zur malignen
Transformation

Orale submucöse Fibrose

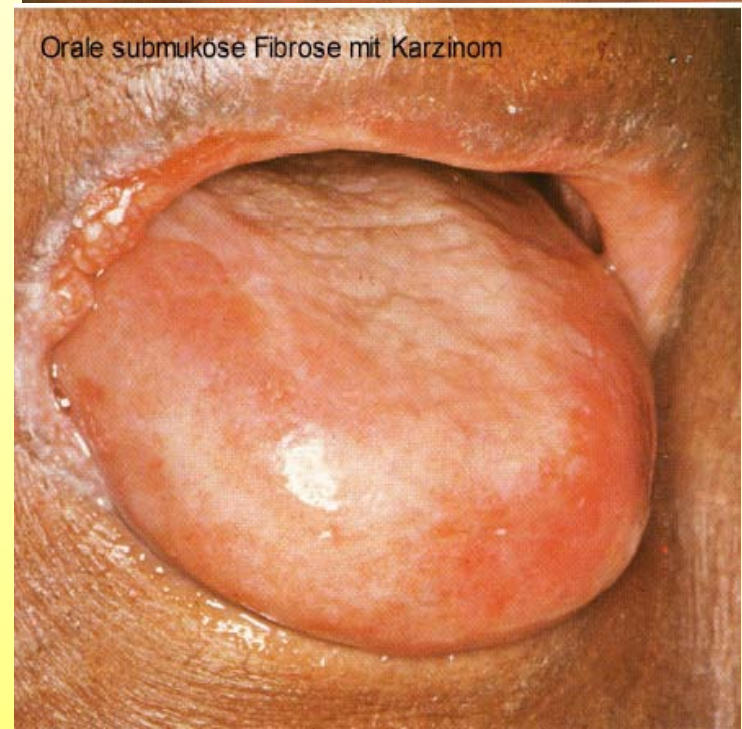


Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

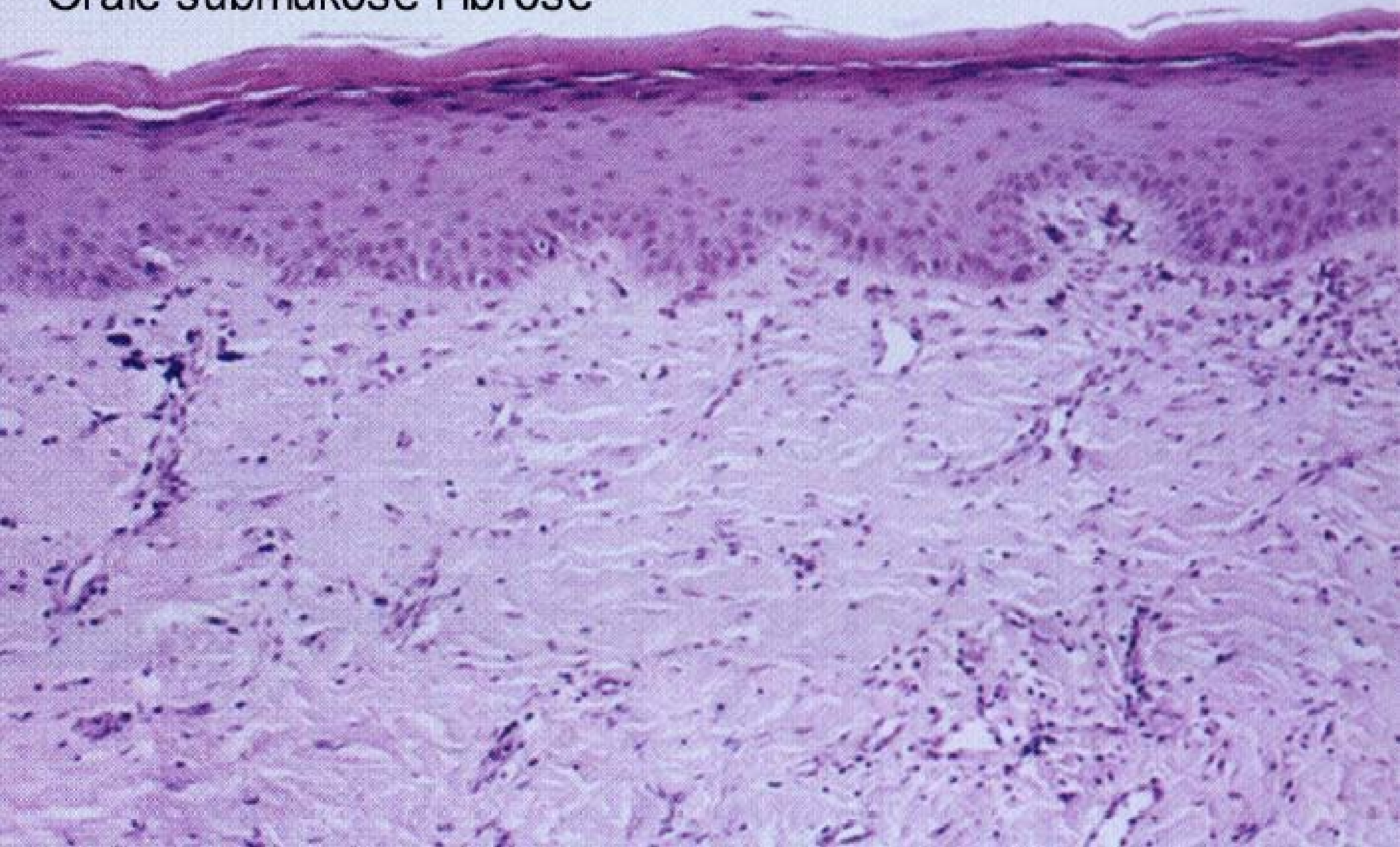
Tabak, Betel, Chili Konsum, Indien, Sudasien,



Orale submucöse Fibrose



Orale submuköse Fibrose



Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

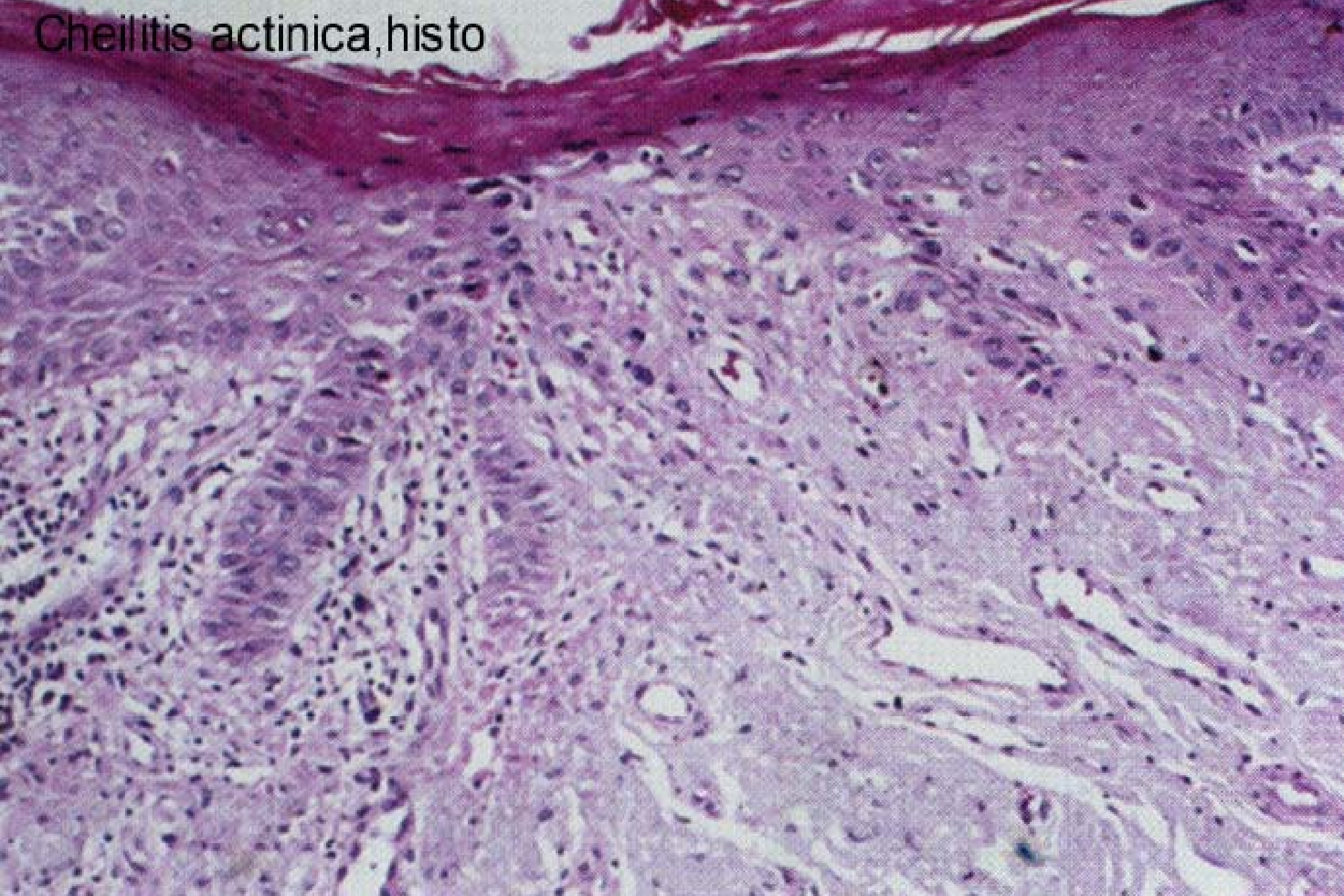
Potenzial zur malignen
Transformation

Aktinische Cheilitis



Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

Cheilitis actinica, histo



Präkanzeröse Läsionen der Mundschleimhaut

Potenzial zur malignen
Transformation

Lichen planus erosivus



Neville, Oral & Maxillofacial Pathology, 2002

Lichen planus

1 % der Bevölkerung sind getroffen

In 40 % der Fälle liegt eine Beteiligung der Mundschleimhaut vor

In 25 % der Fälle ist nur der Mundschleimhaut befallen.

Typischerweise findet man intraoral einen **beidseitigen symmetrischen**

Befall vor allem der Wangenschleimhaut,

aber auch der Gingiva, des Gaumens und der Zunge.

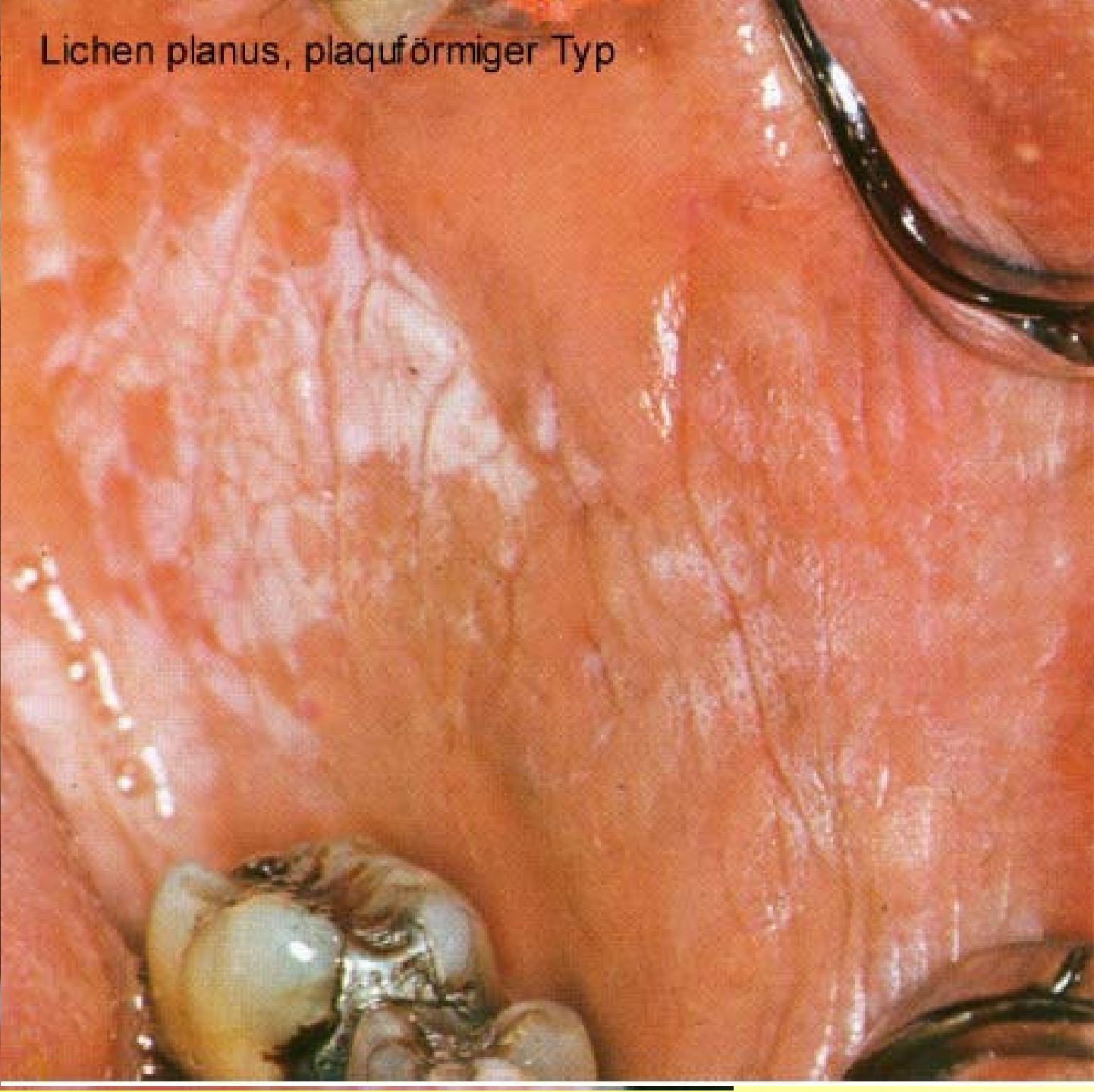
In weniger als 1% der Fälle liegt ein **maligne Transformation** vor

(Plattenepithelkarzinom).

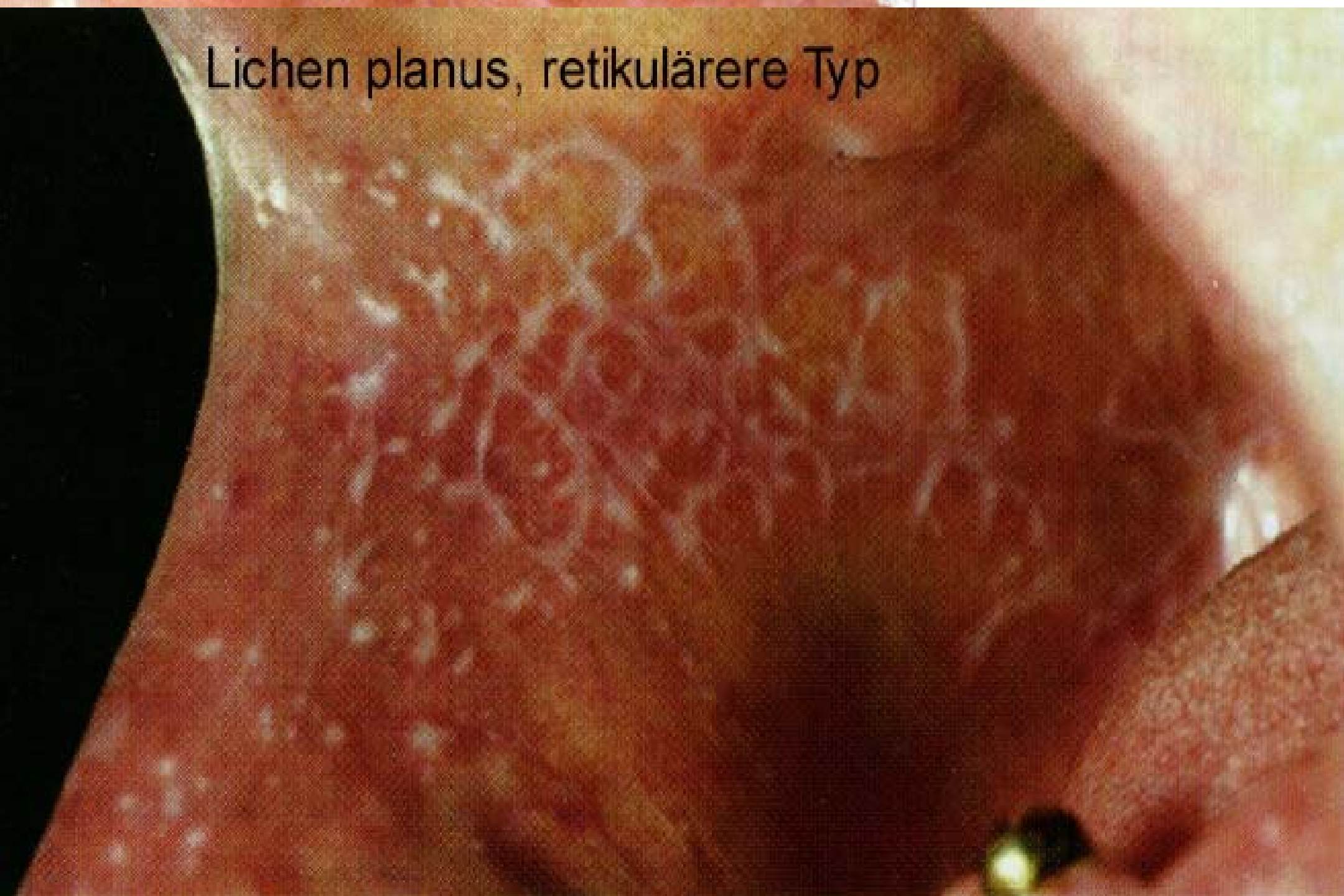
Lichen planus, plaquförmig



Lichen planus, plaquförmiger Typ



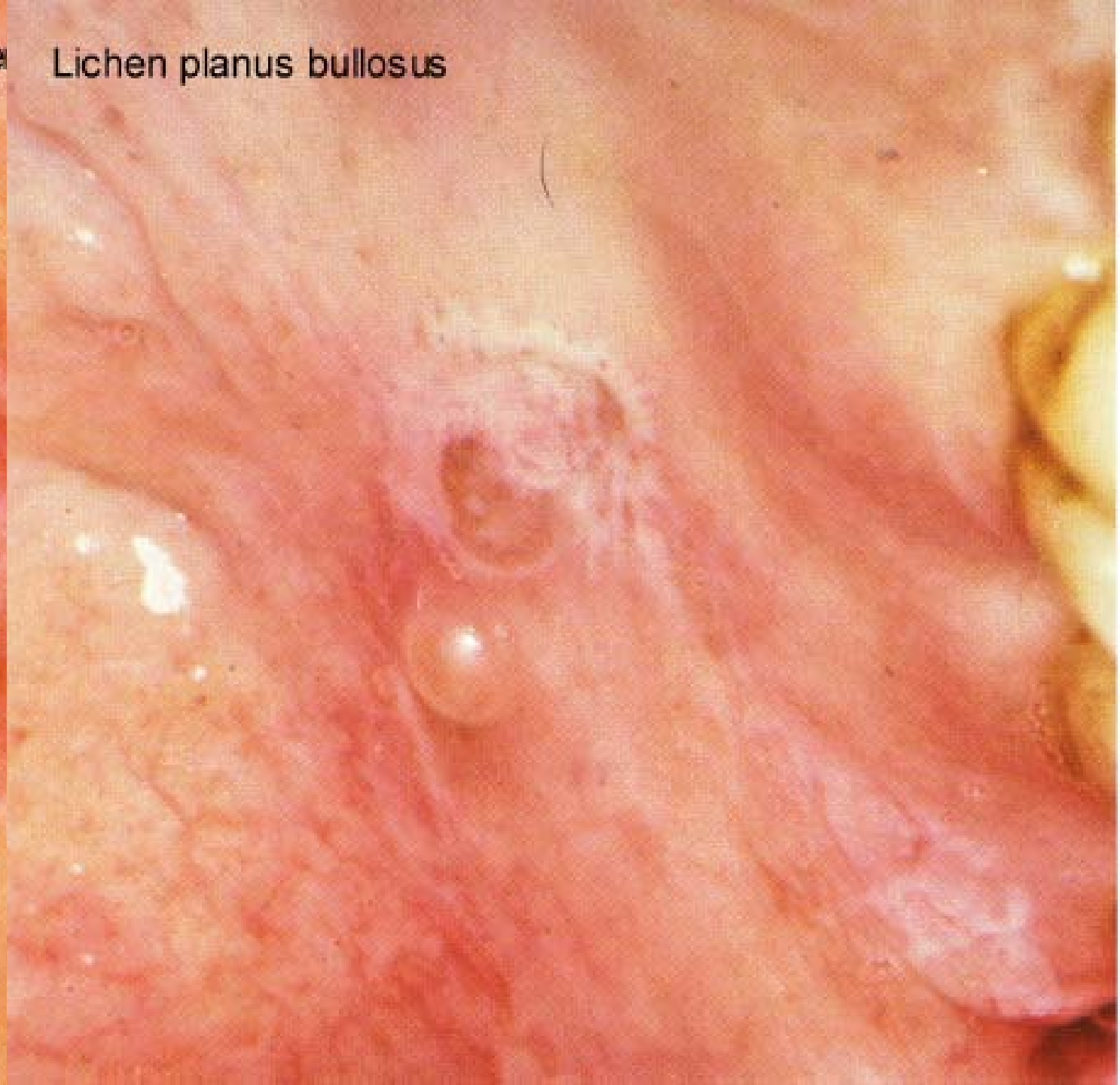
Lichen planus, retikulärer Typ



Lichen planus, atrophische



Lichen planus bullosus



Lichen planus erosivus



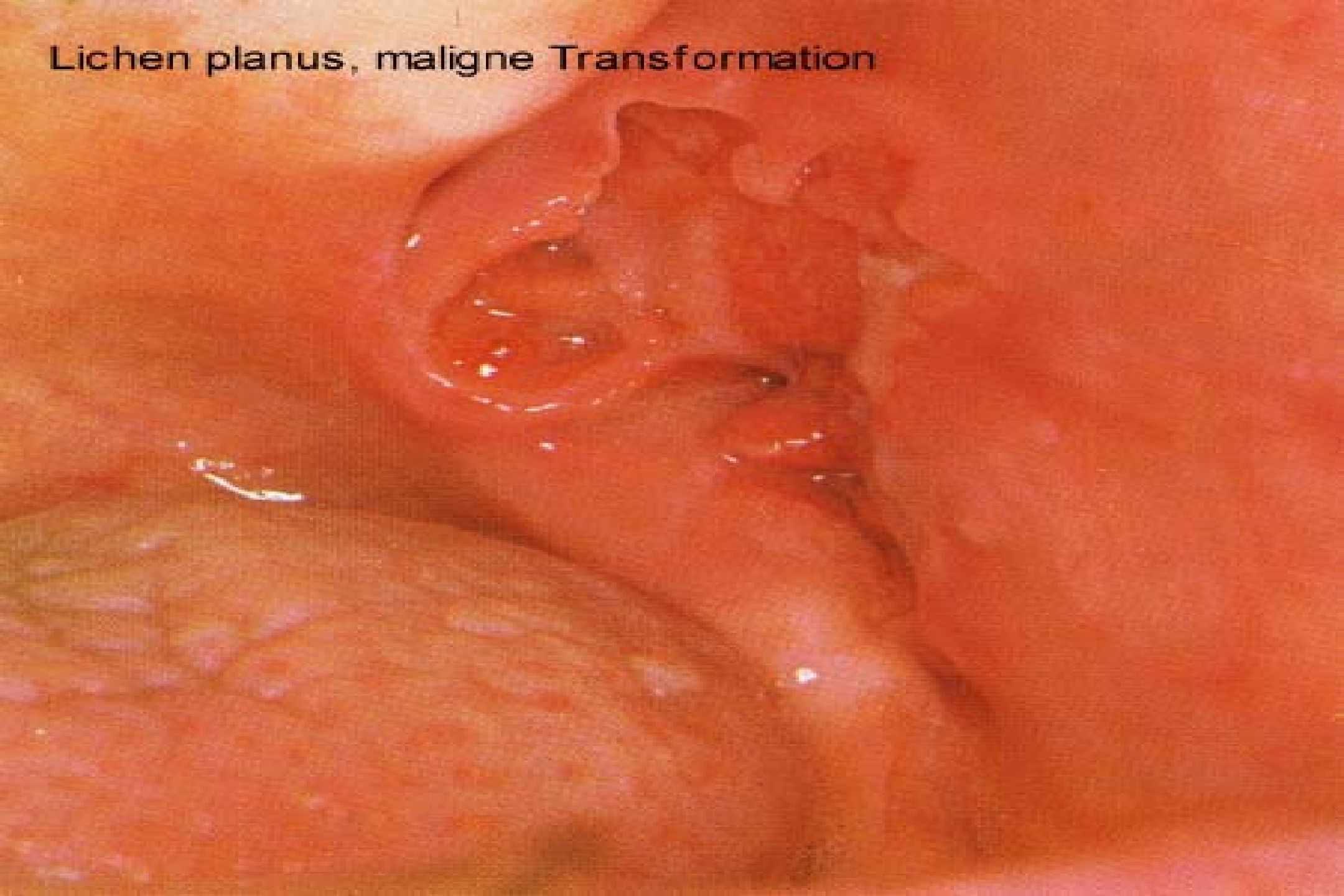
lanus, erosiver Typ



Erythroplakie in Verbindung mit Lichen planus



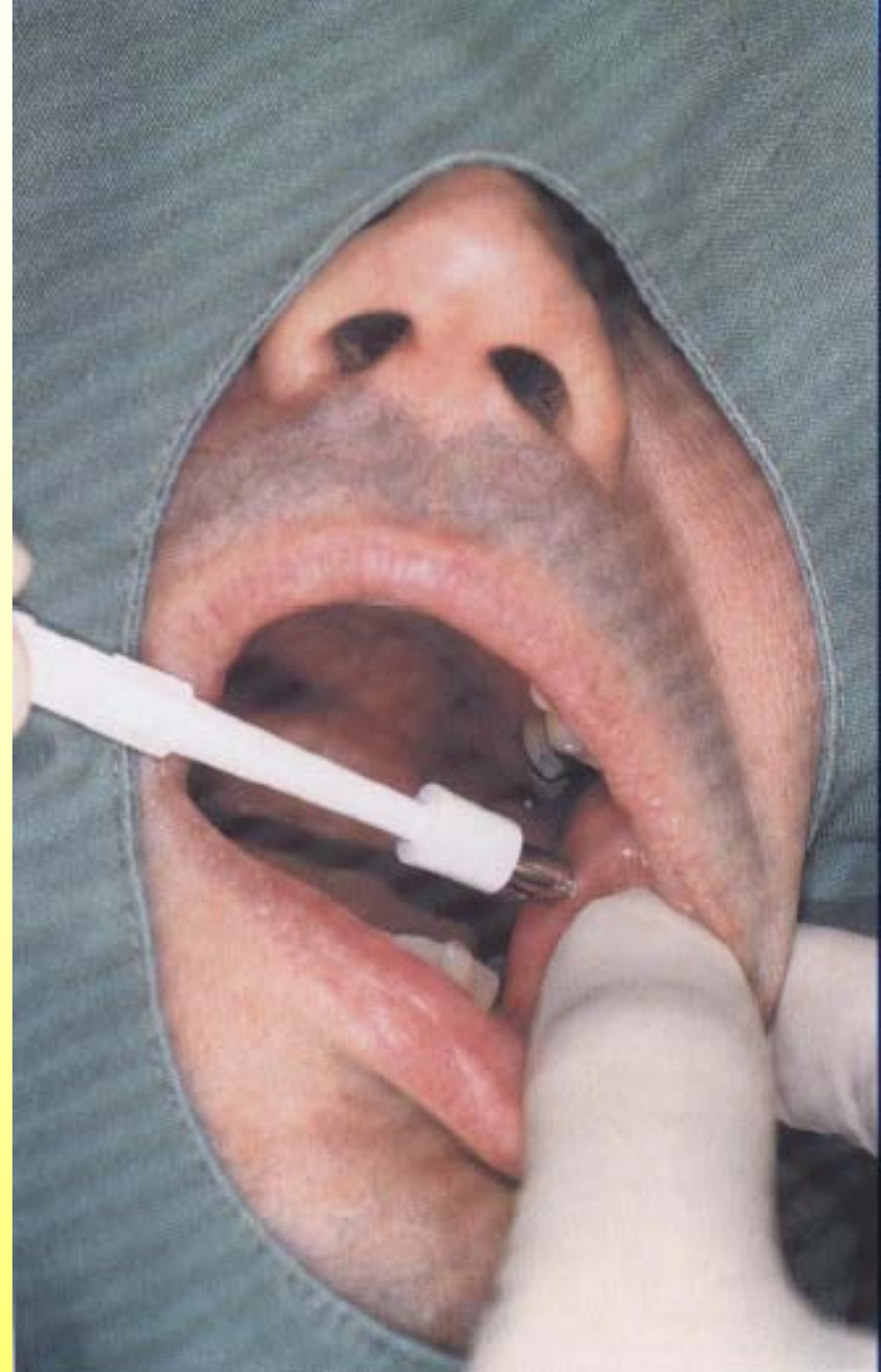
Lichen planus, maligne Transformation



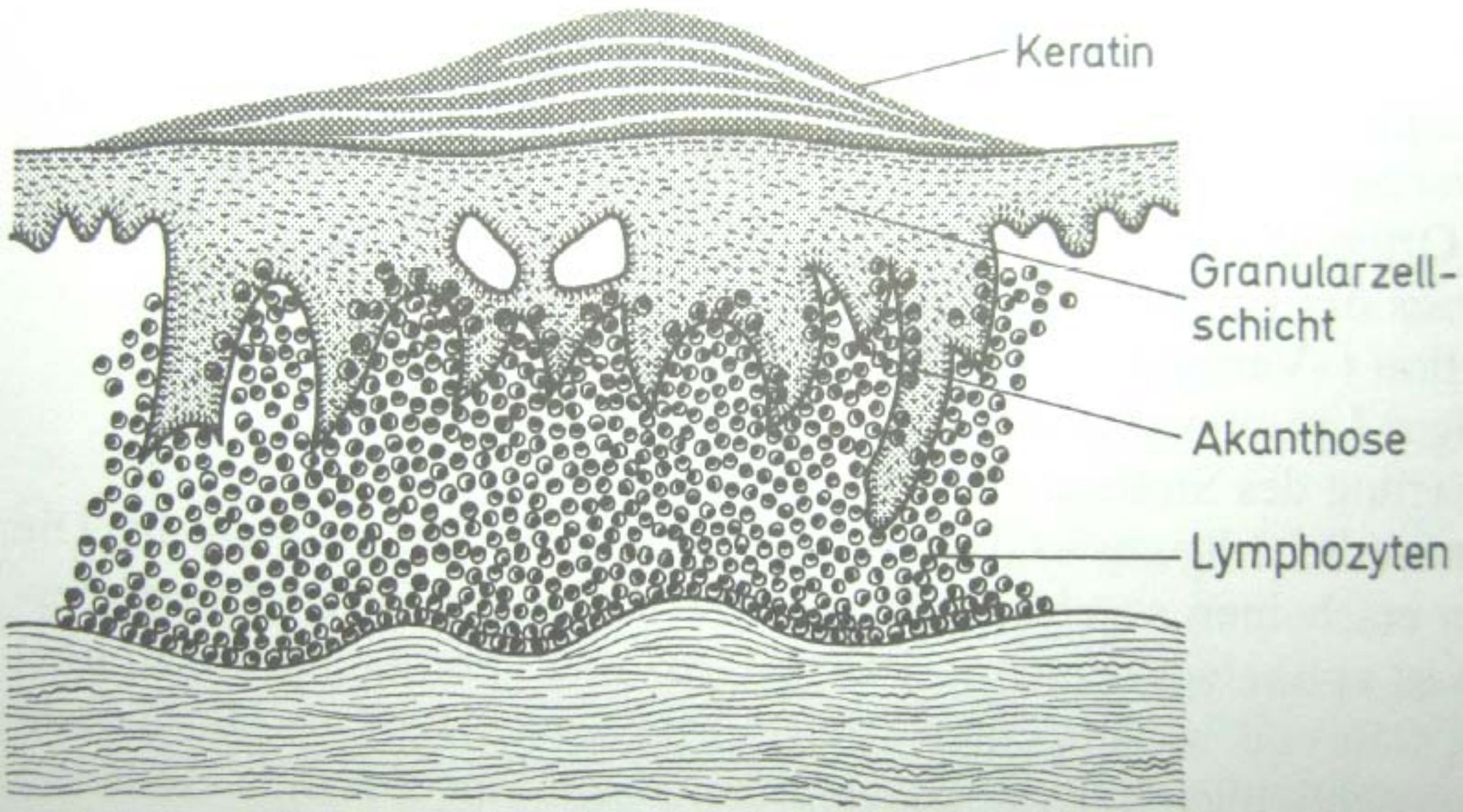


In vielen Fällen ist zur Abklärung eine **Stanzbiopsie** unumgänglich.

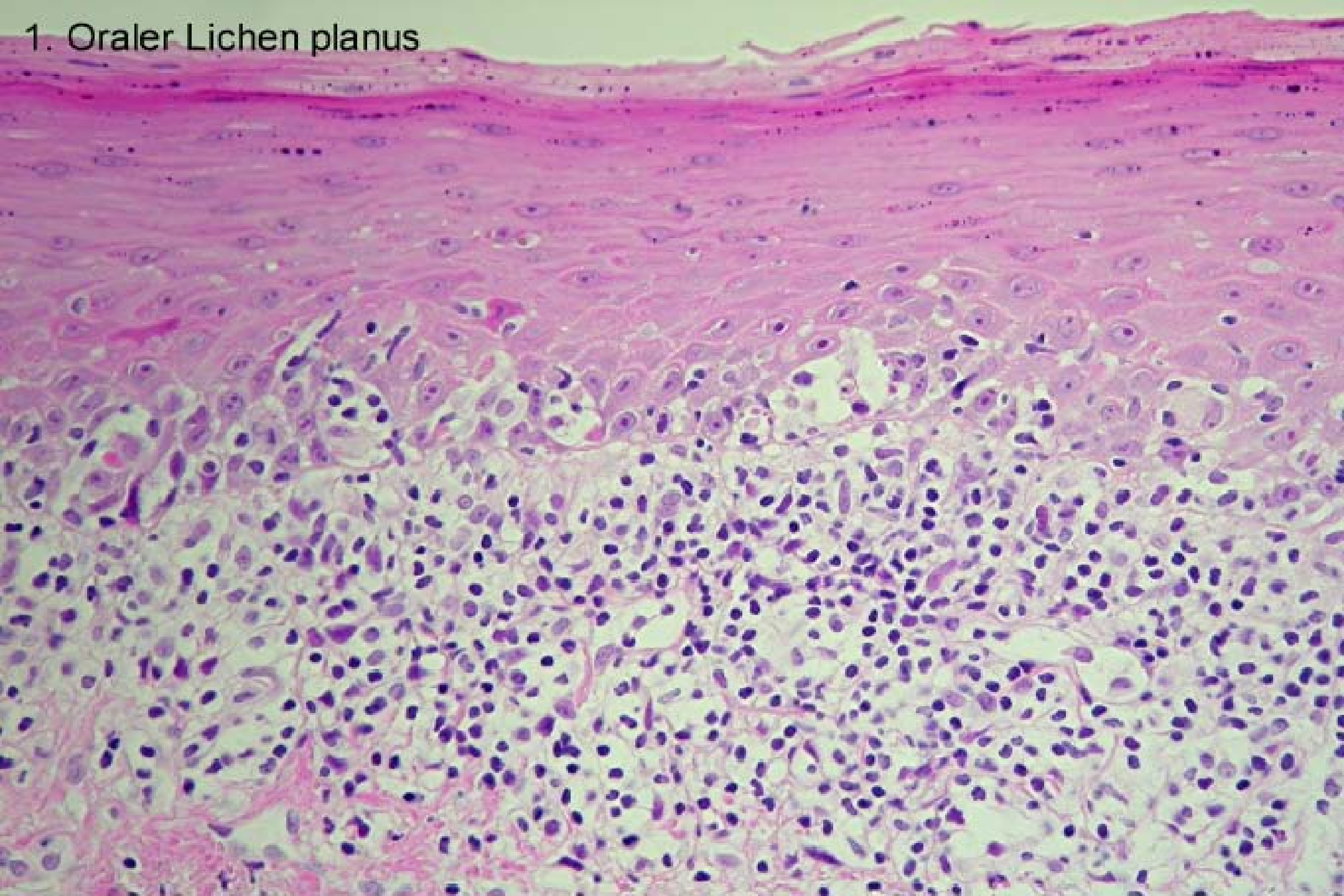
Biopsypunch



Lichen ruber planus



1. Oraler Lichen planus



Klinische **Alarmsignale** für **malignen Charakter** einer Mundschleimhaut-Veränderung

Erosion oder Ulzeration der Schleimhaut ohne mechanische Ursache

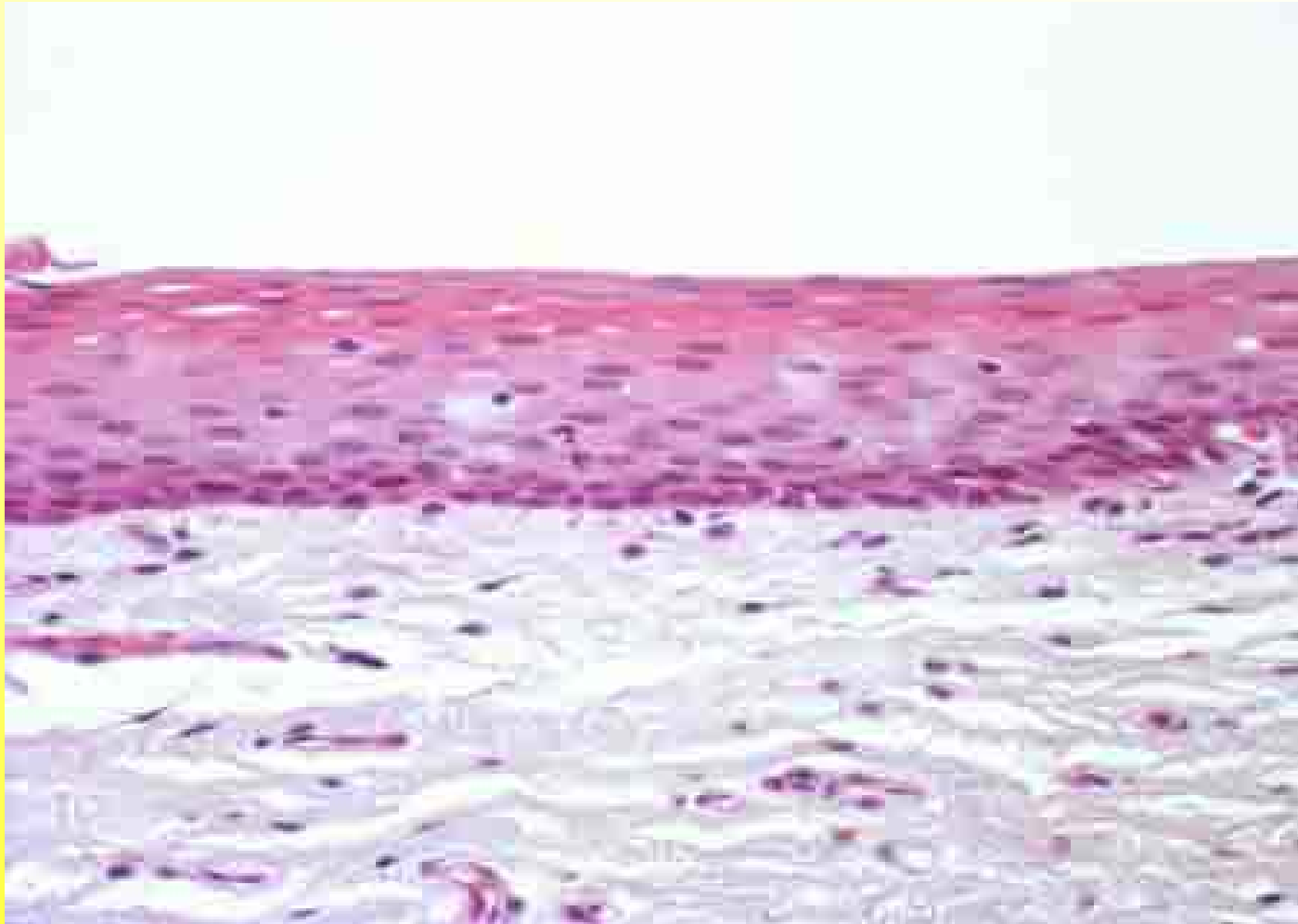
Inhomogenität Wechsel von hyperkeratotischen weißen und erosiven roten Bezirken

Induration der Läsion

Fehlende spontane Schmerzhaftigkeit insb. bei Erosion oder Ulzeration

Progress der Läsion nach Ausschalten möglicher Ursachen

Normale Mundschleimhaut & Dysplasien Grade 1 - 3

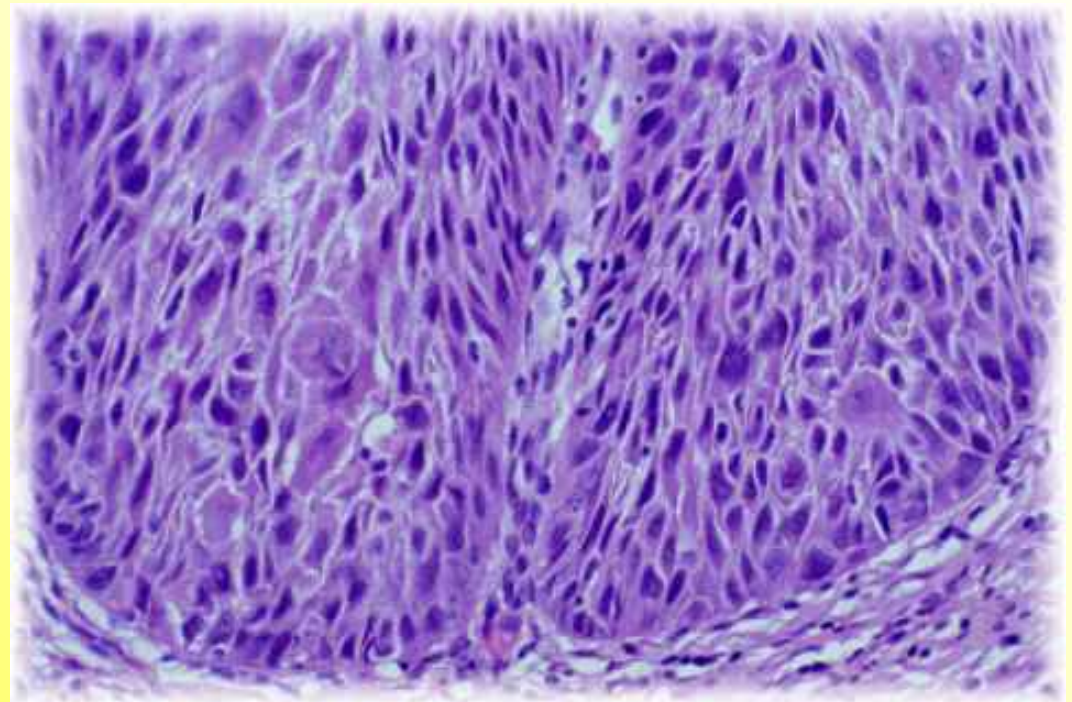


Dysplasie:

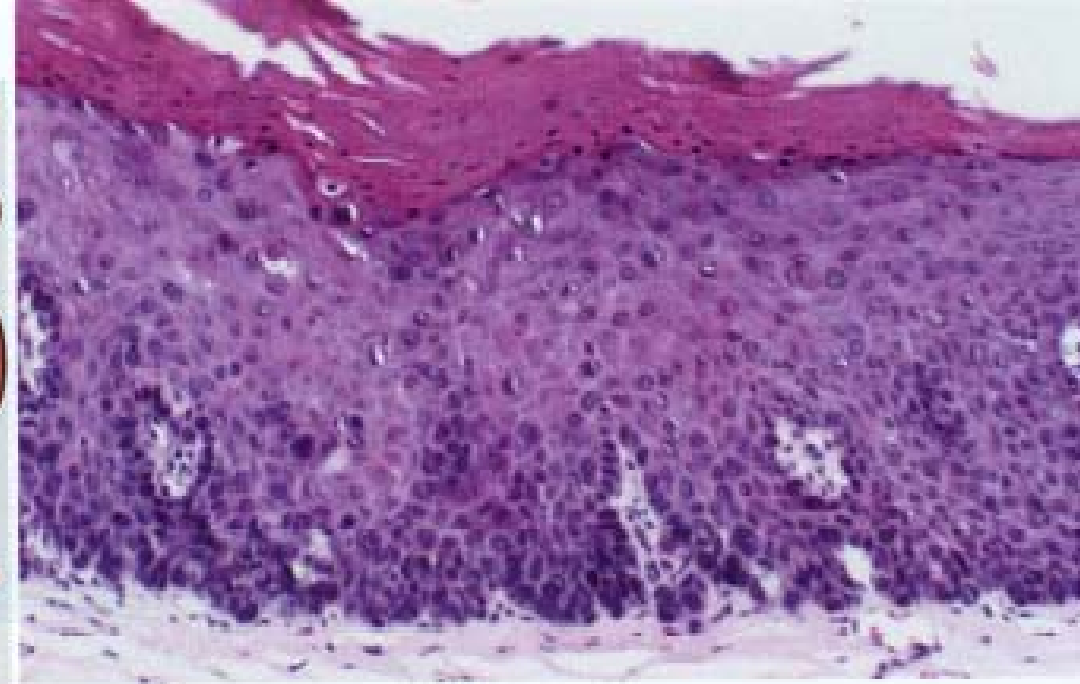
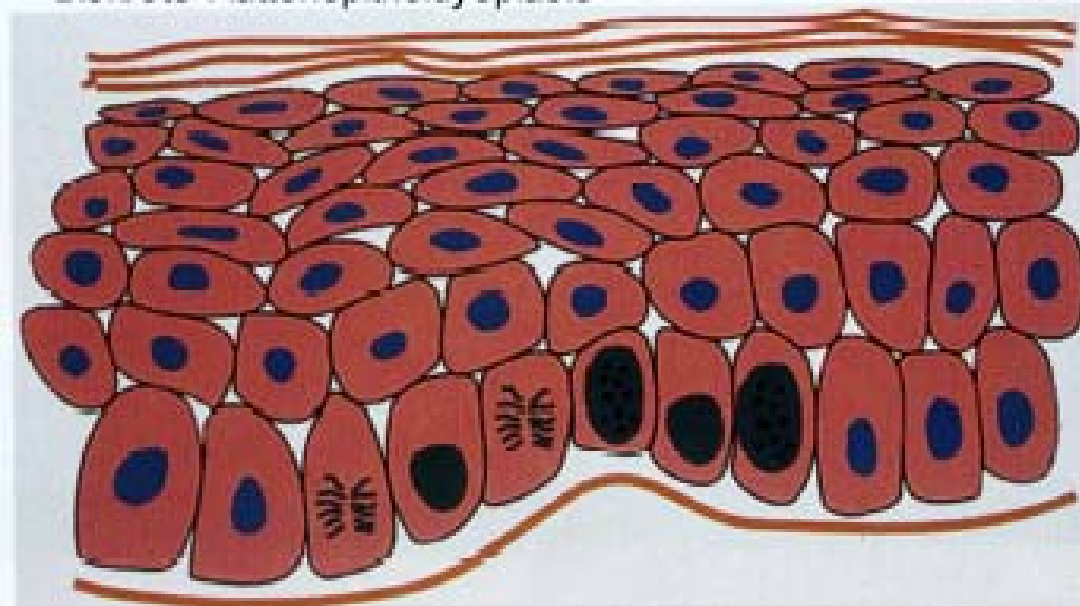
Histologische oder zytologische Abweichung von der Norm, die nicht beweisend ist für Krebs.

Beispielkriterien:

- Verlust der Polarität
- Basalzellhyperplasie
- Erhöhte Kern-Plasma-Relation
- Erhöhte Mitosenzahl
- Vergrößerte Nucleoli
- Kernhyperchromasie

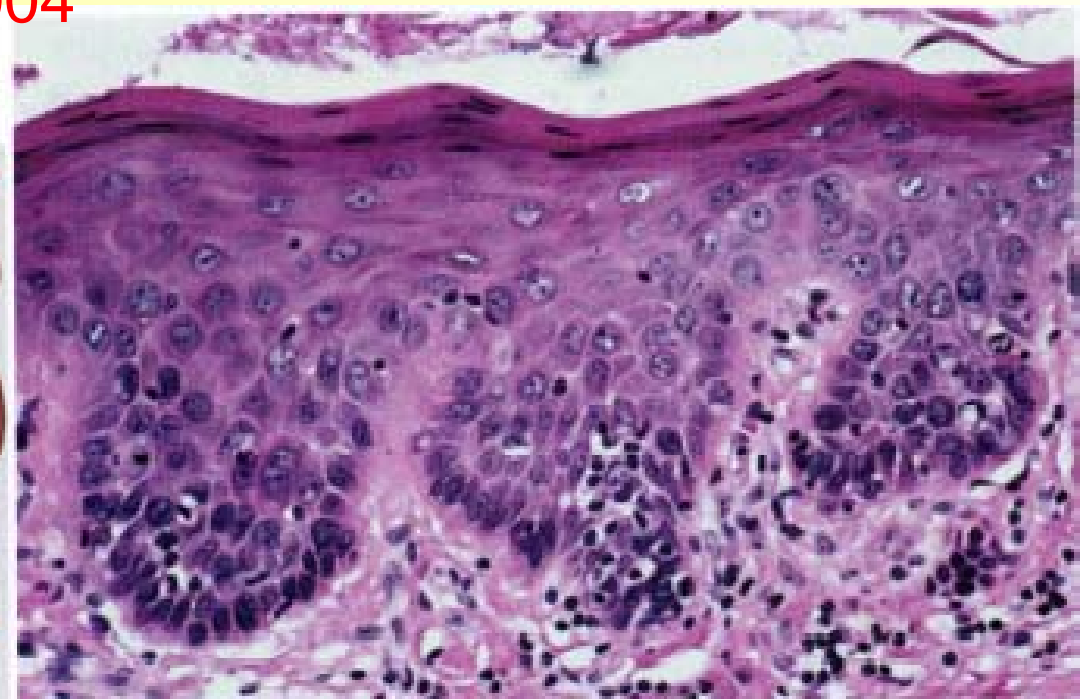
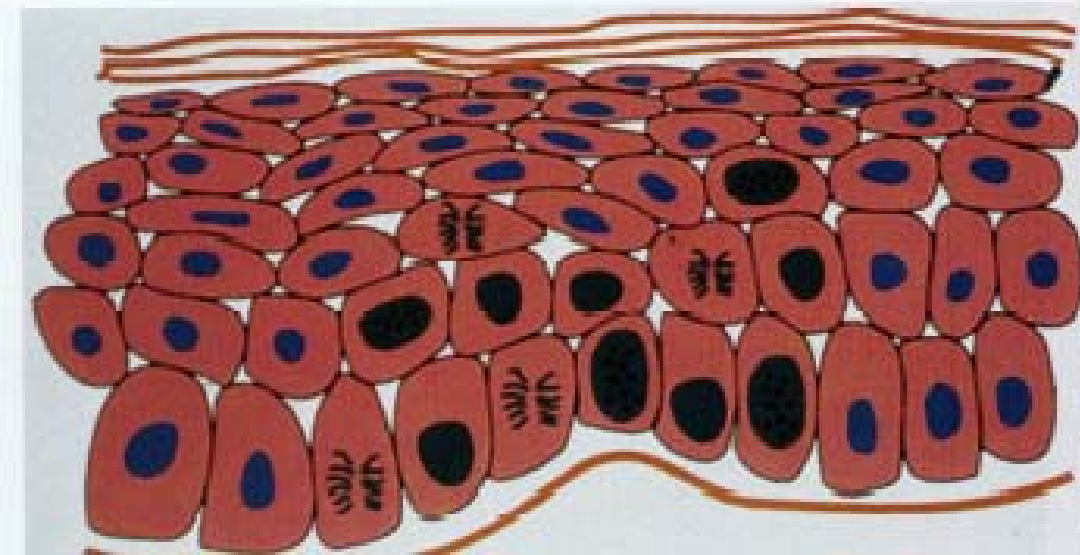


Diskrete Plattenepitheldysplasie

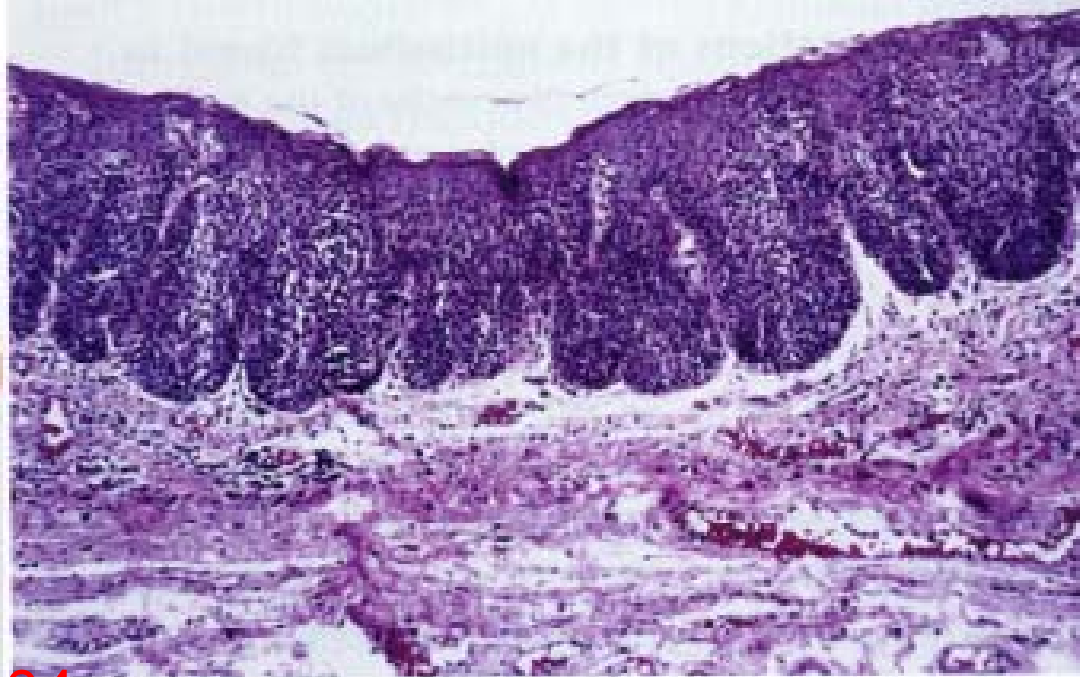
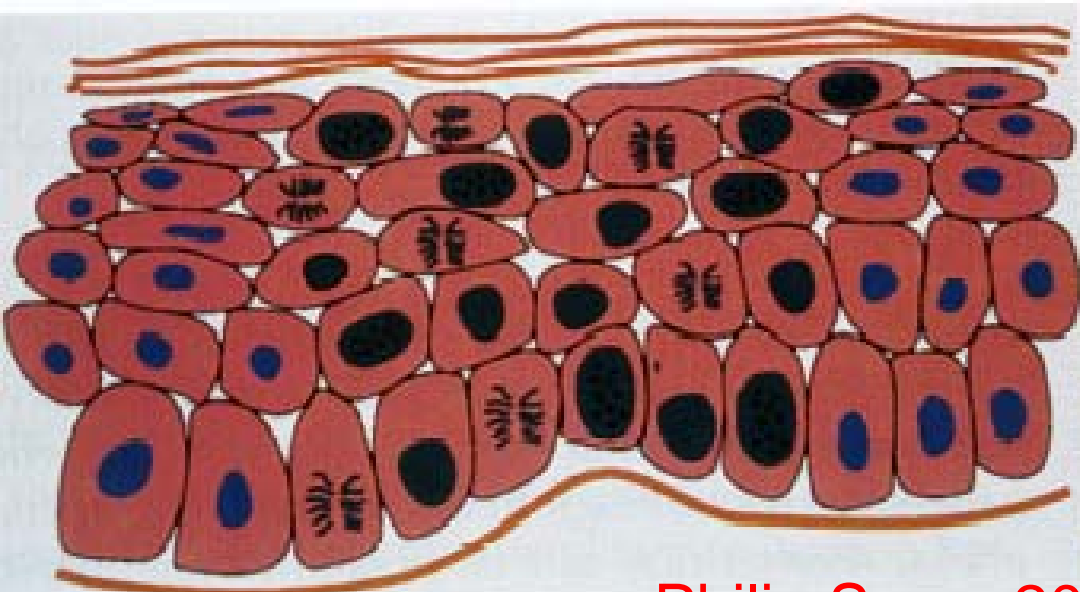


Philip Sapp, 2004

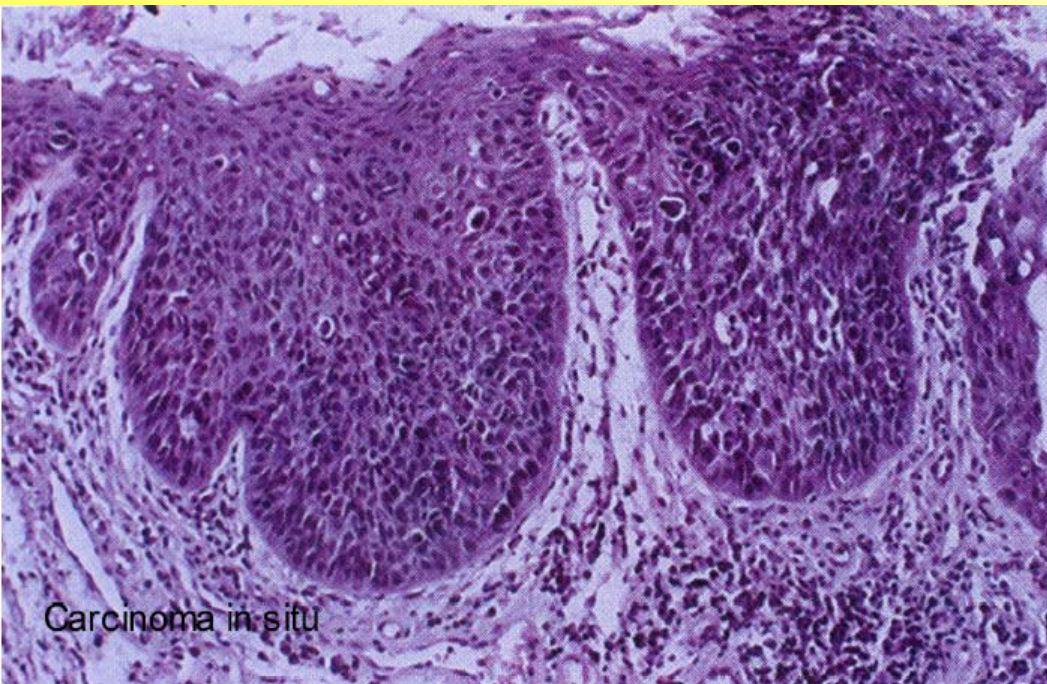
Mäßiggradige Plattenepitheldysplasie



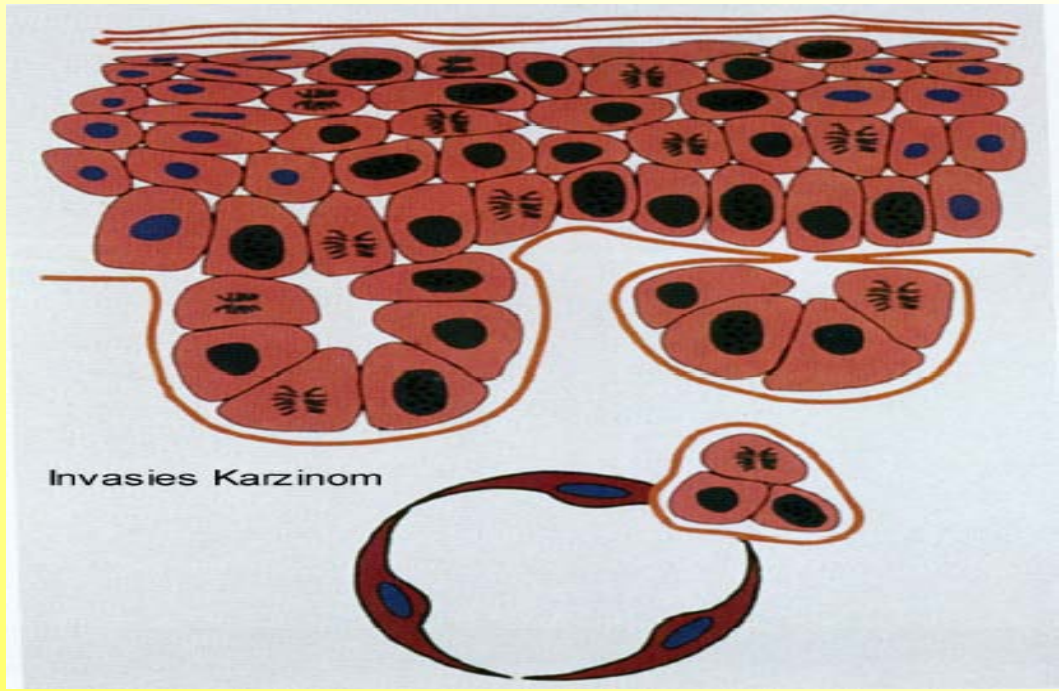
Schwere Plattenepitheldysplasie



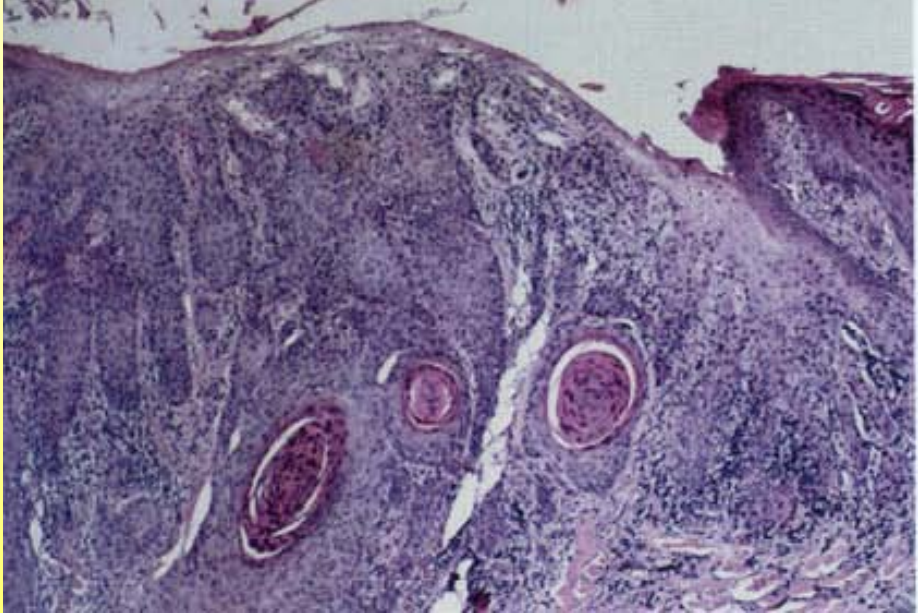
Philip Sapp, 2004



Carcinoma in situ



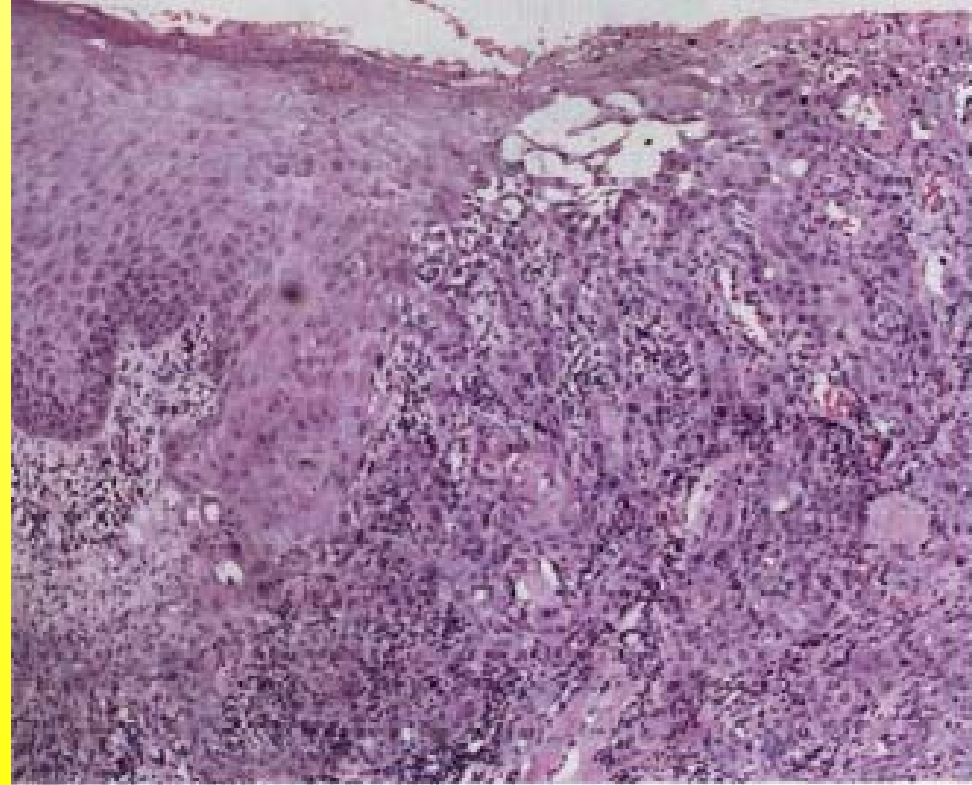
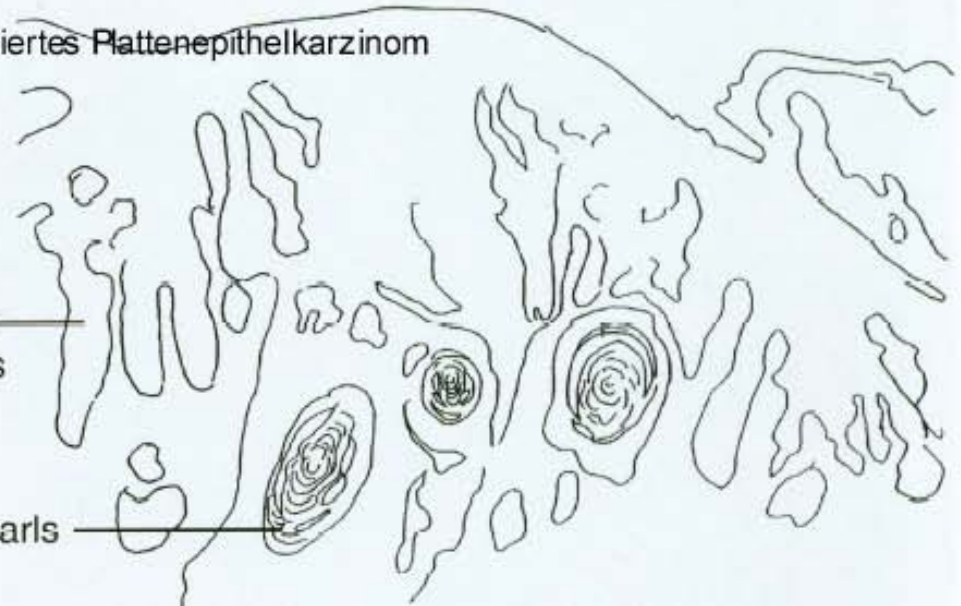
Invasives Karzinom



Gutdifferenziertes Plattenepithelkarzinom

Rete peg extensions

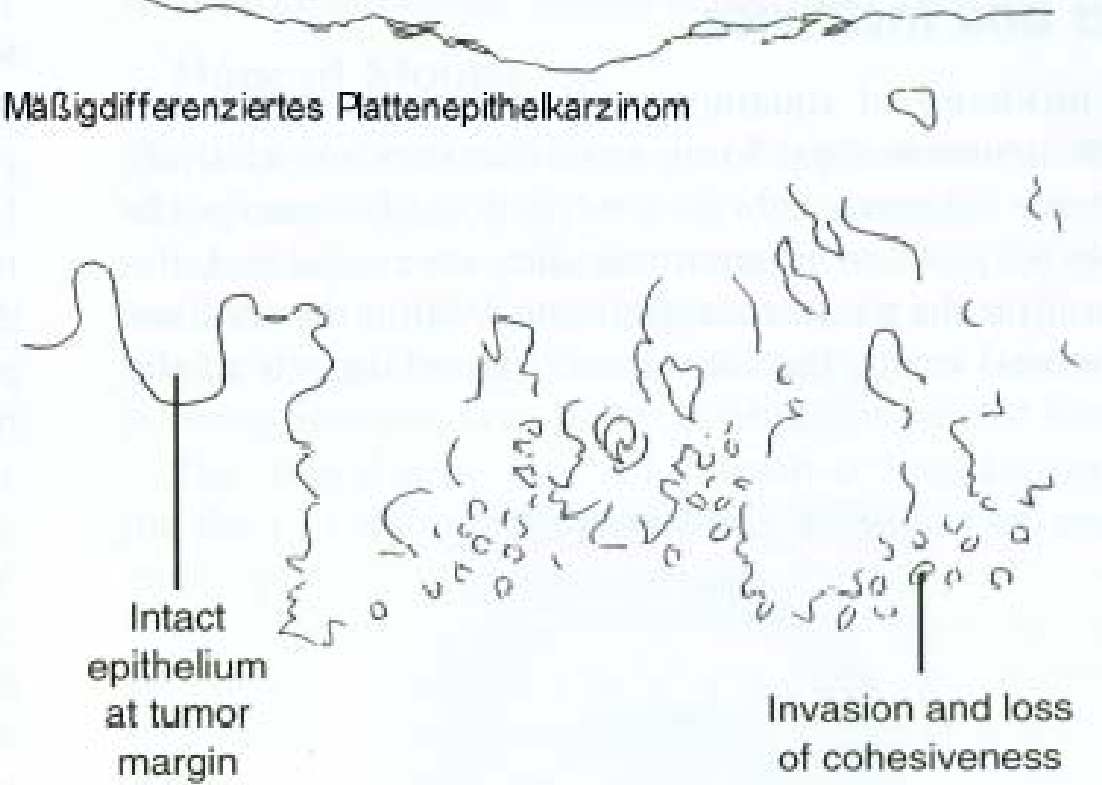
Keratin pearls

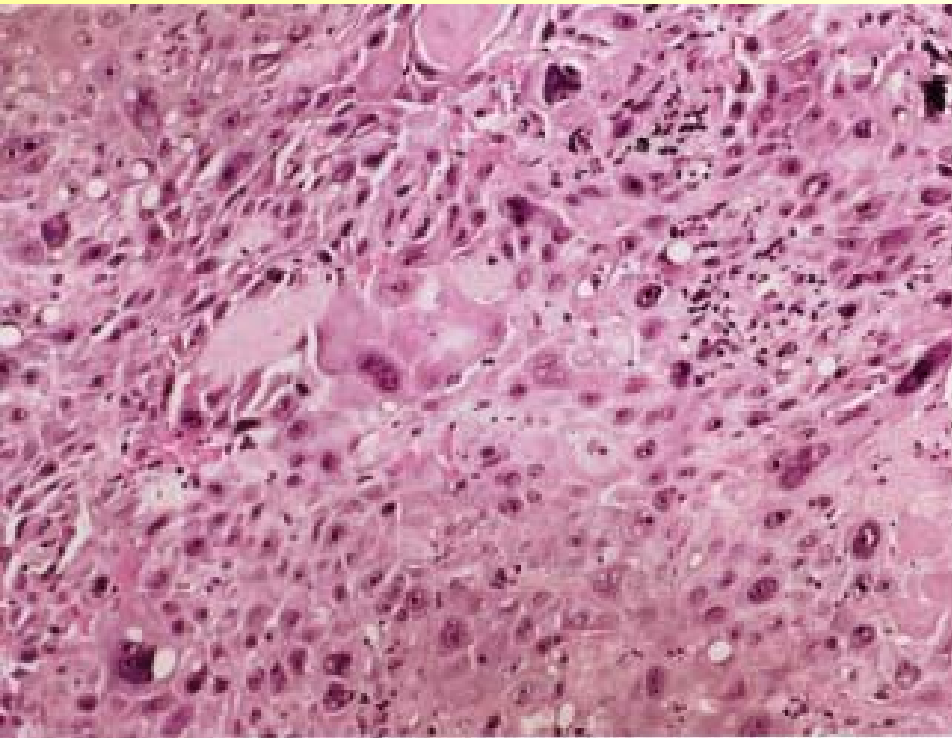


Mäßigdifferenziertes Plattenepithelkarzinom

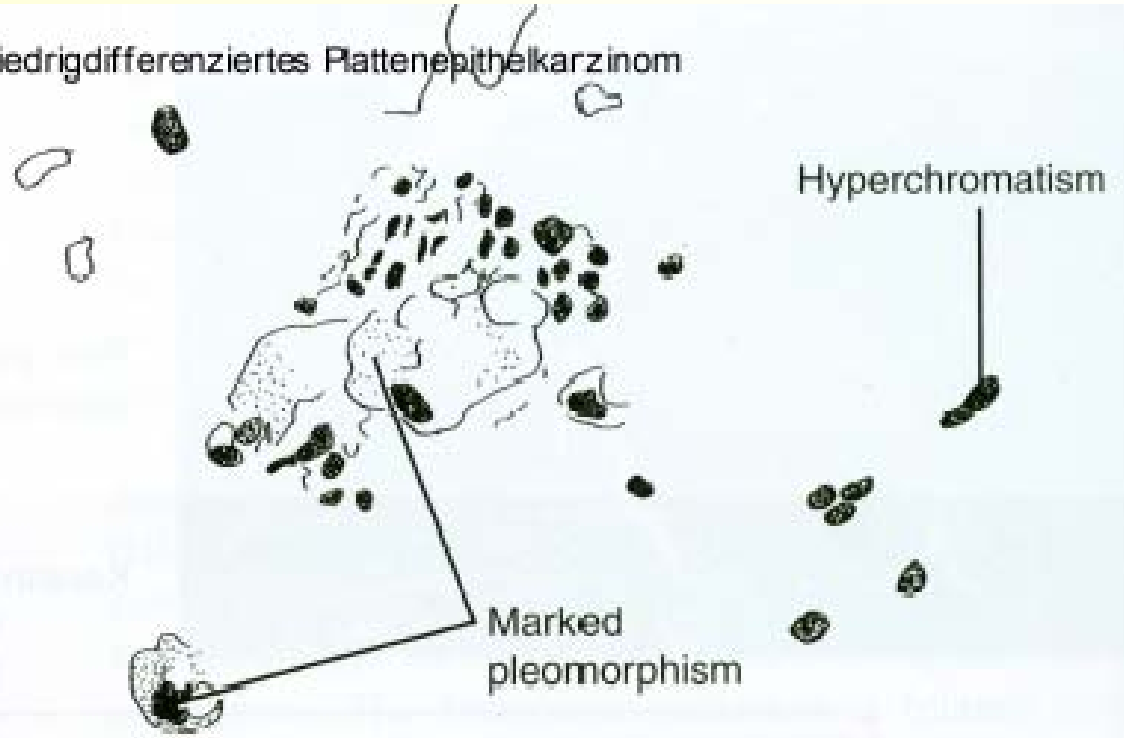
Intact epithelium at tumor margin

Invasion and loss of cohesiveness





Niedrigdifferenziertes Plattenepithelkarzinom



Philip Sapp, 2004

Standardisierte Inspektion der Mundhöhle





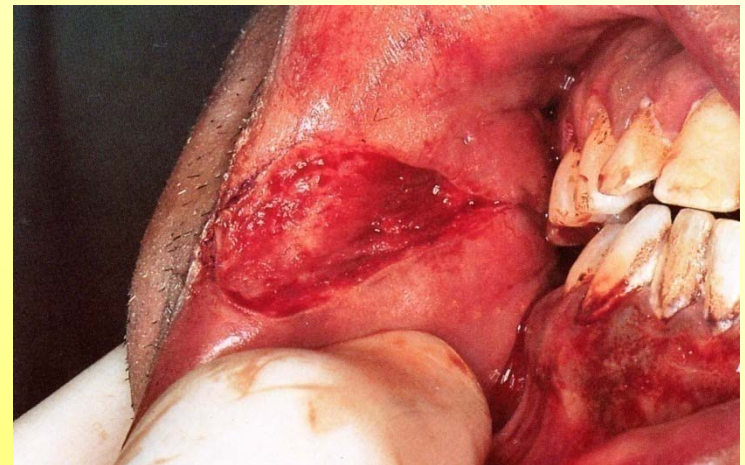
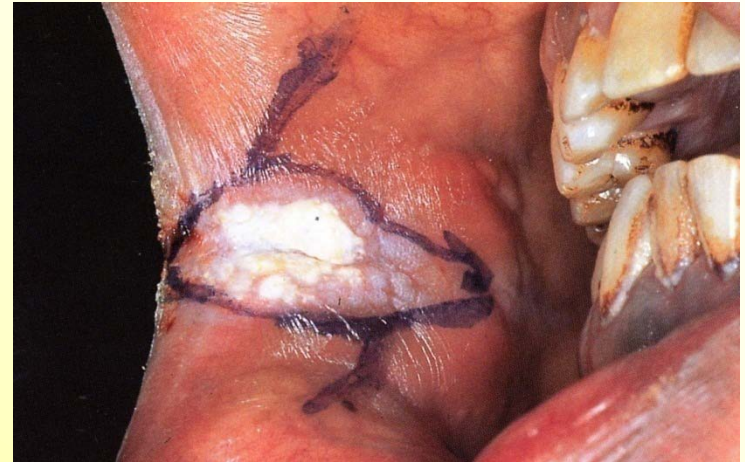
Orale Bürstenbiopsie

Compliance der Patienten

- Für Skalpellen-Biopsie: 9%
- Für Bürsten-Biopsie: 100%

(Velleuer et al., 2009)

- **Verschleppung** Krebsdiagnose
- Operation in **fortgeschrittenen** Tumorstadien
- **Verschlechterung** der Prognose



Indikation

Non-invasive Bürstenbiopsie

- ✓ alle Formen der Leukoplakie
- ✓ alle Formen des oralen Lichen planus
 - ✓ Erythroplakie
 - ✓ Erythro-Leukoplakien
 - ✓ Tumorverdacht

Erstattung der oralen Bürstenbiopsie für den Zahnarzt durch die GKV

BEMA Position 05

„Gewinnung von Zellmaterial aus der Mundhöhle und Aufbereitung zur zytologischen Untersuchung, einschl. Materialkosten.“

ab 2004 Ca. 15,- €

Erstattung KGV

Zahnarzt

Alte GOÄ (18.3.1965) Abstrichentnahme

923

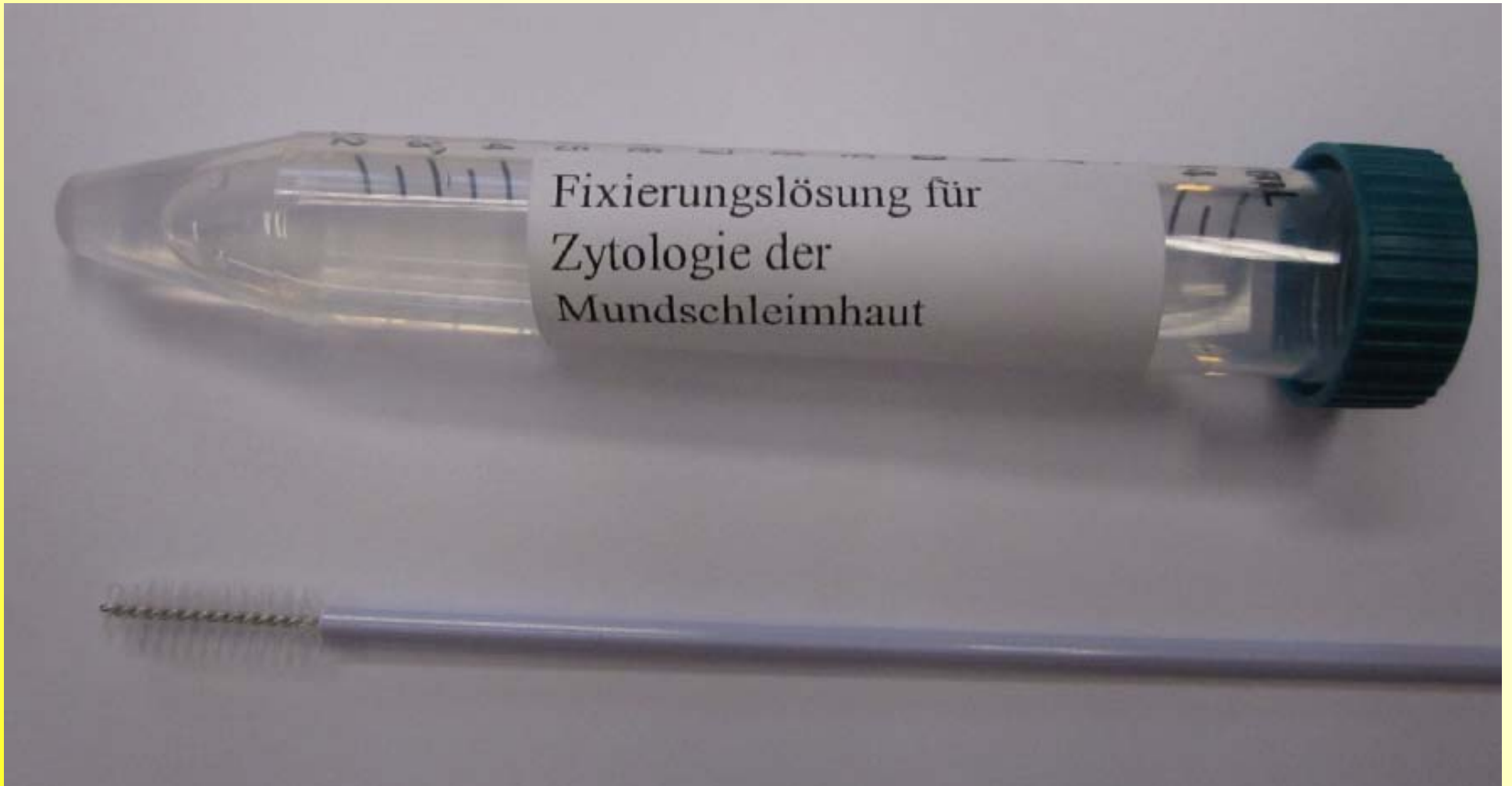
924

nach Auskunft KZBV 2002

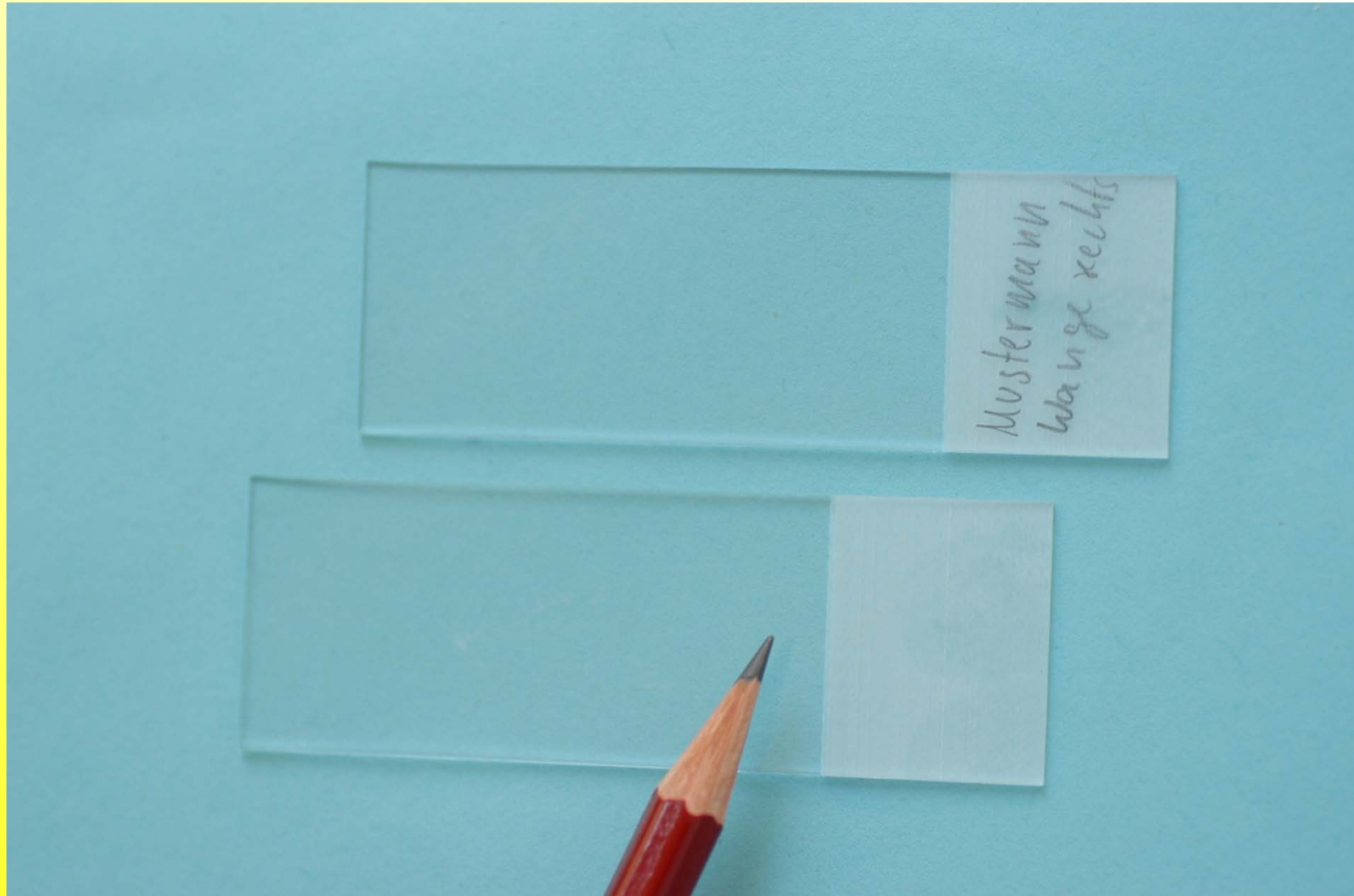
**Orale
Bürstenbiopsie**



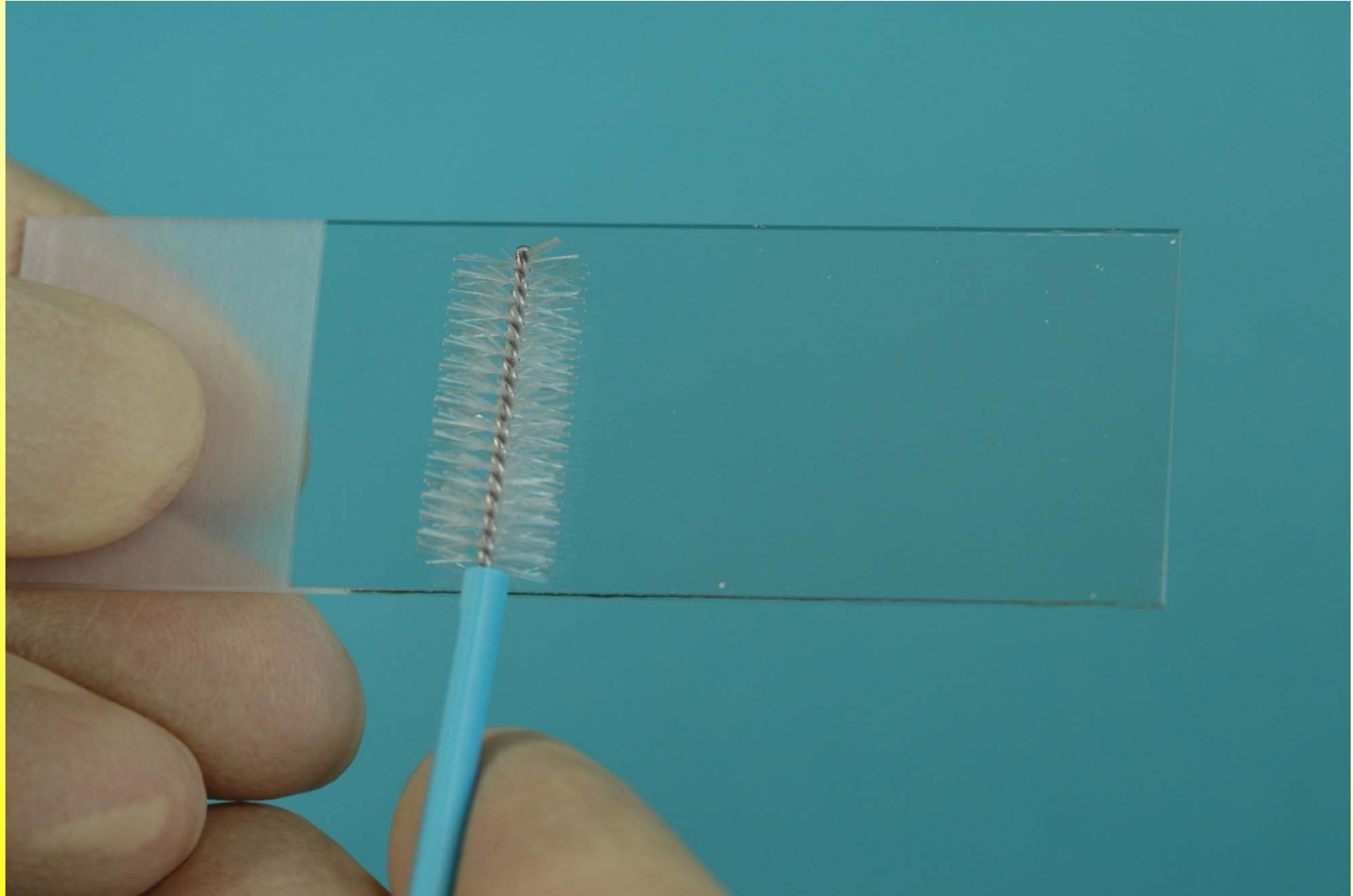
Dünnschichtzytologie



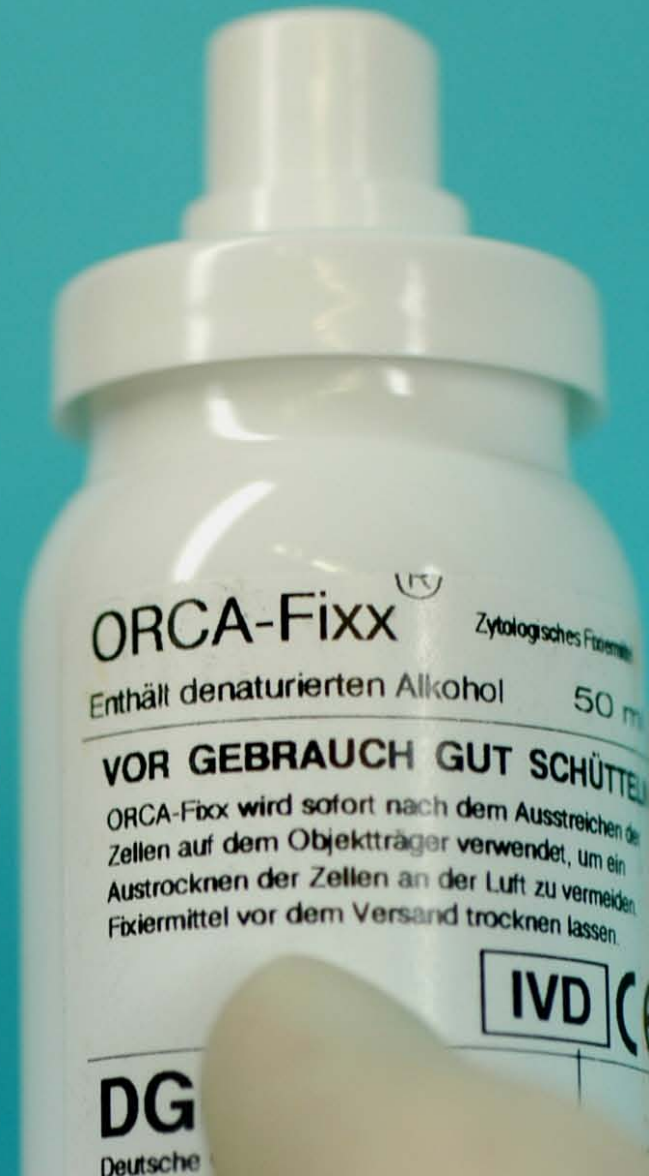
Beschriften der OTs mit Bleistift



Abrollen der Bürste auf Objektträger



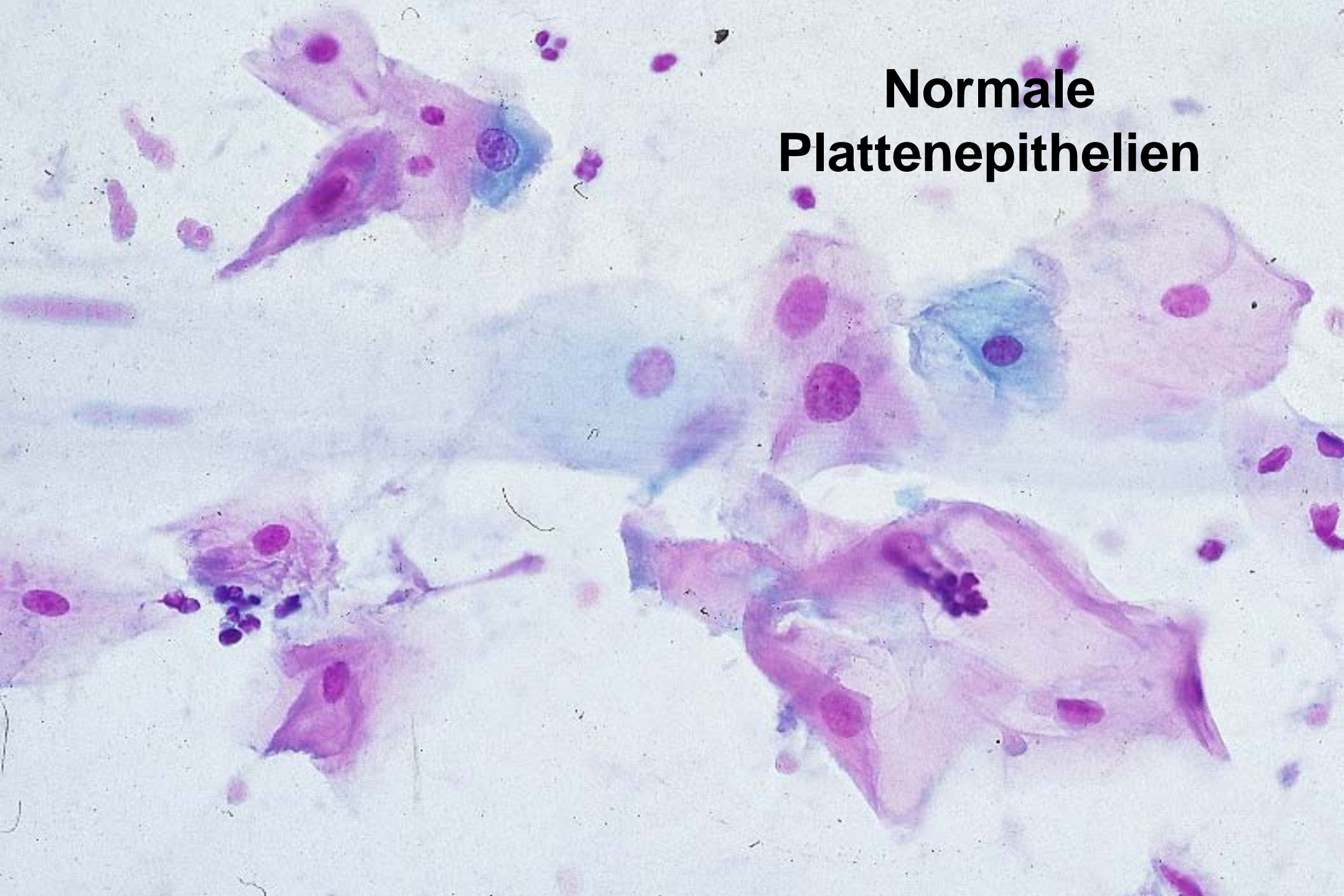
**Sofortige Fixation der
Ausstriche mit
alkoholischem Spray**



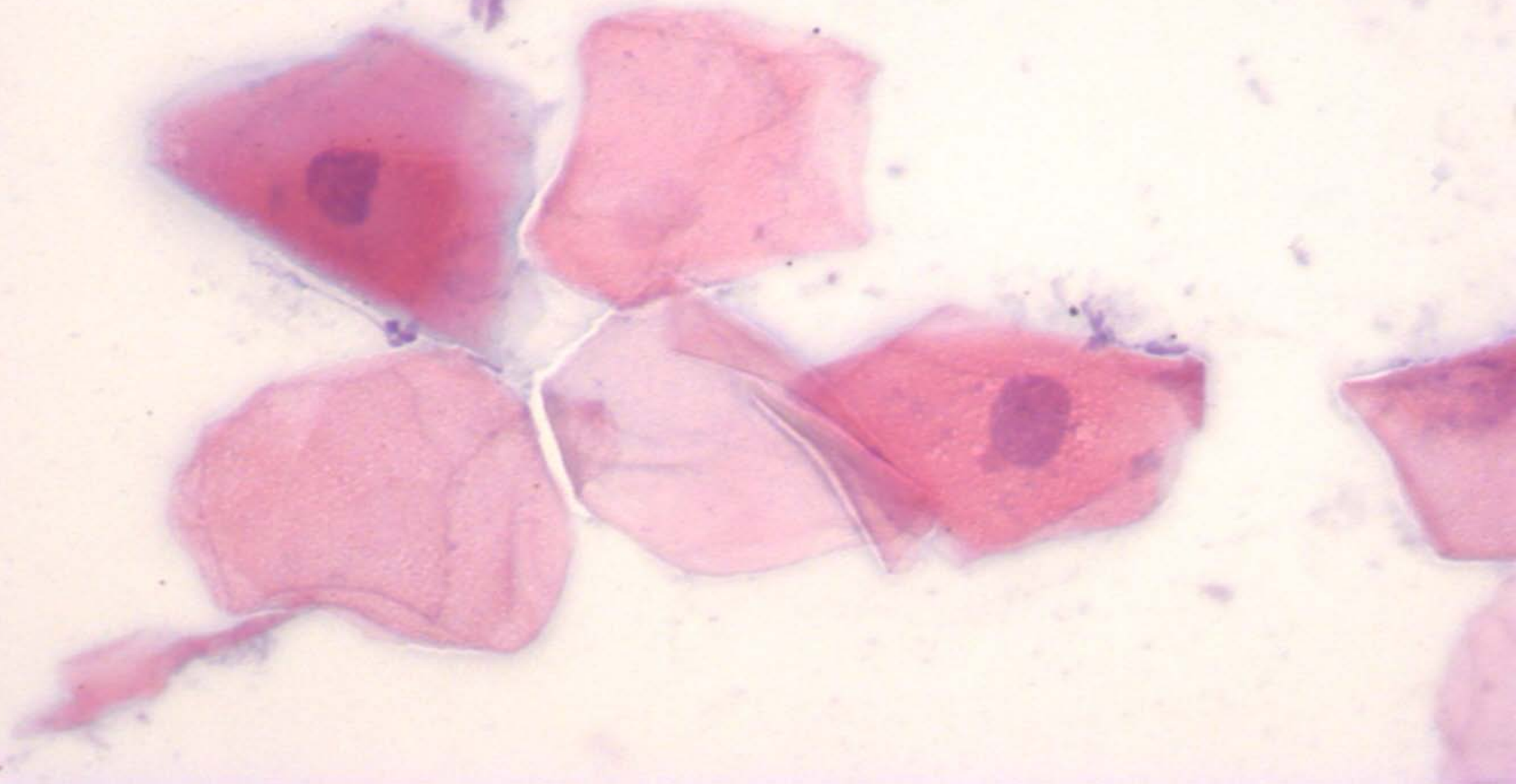
Zytologisch unterscheidbare nicht neoplastische Entitäten der Mundschleimhaut

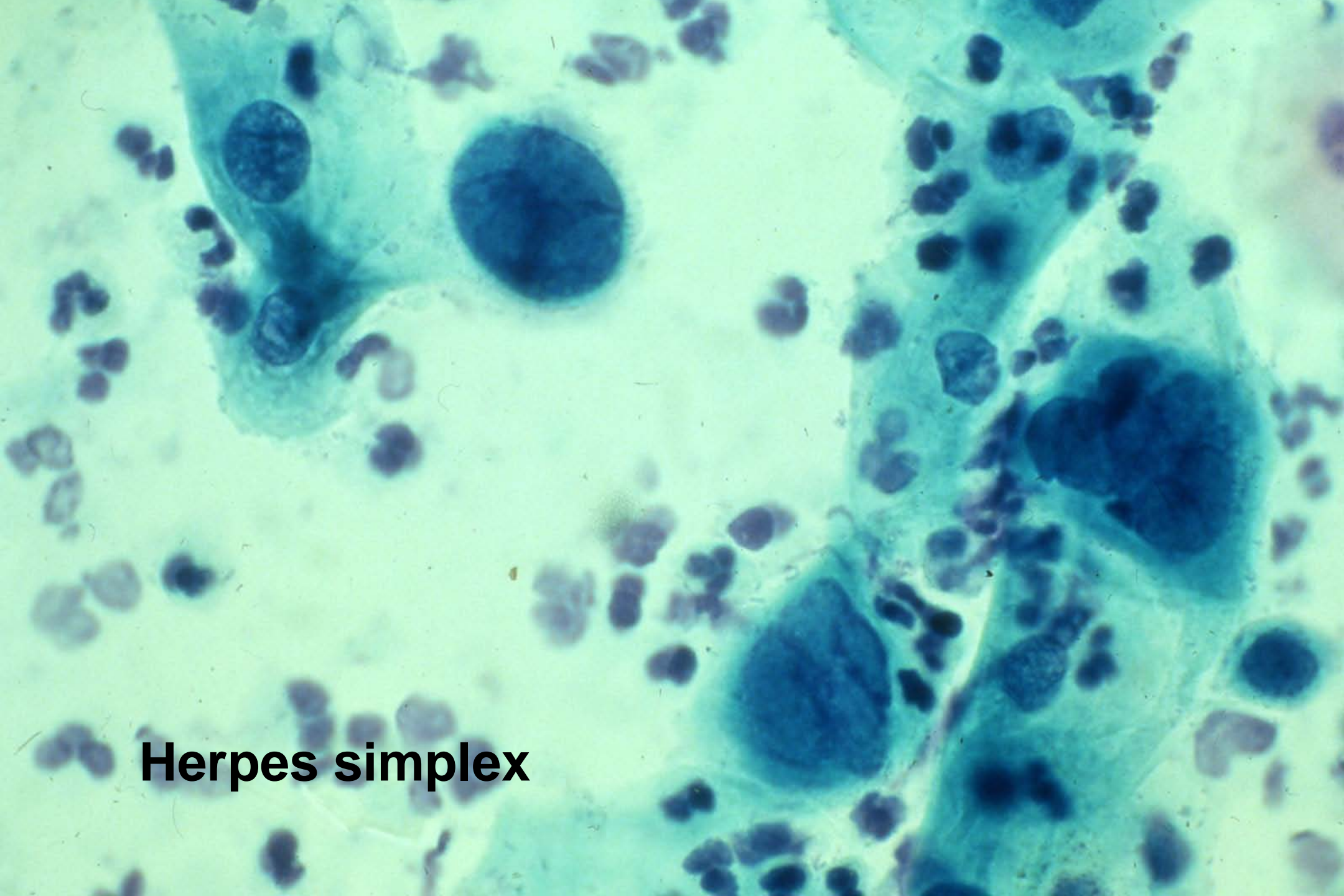
- Normale Mundschleimhaut
- Hyperkeratose
- HPV-simplex-Infekt
- Herpes-Infekt
- Ulkus
- Regeneratepithelien
- Pemphigus vulgaris
- Candida-Infekt

Normale Plattenepithelien



Hyperkeratotische Plattenepithelien



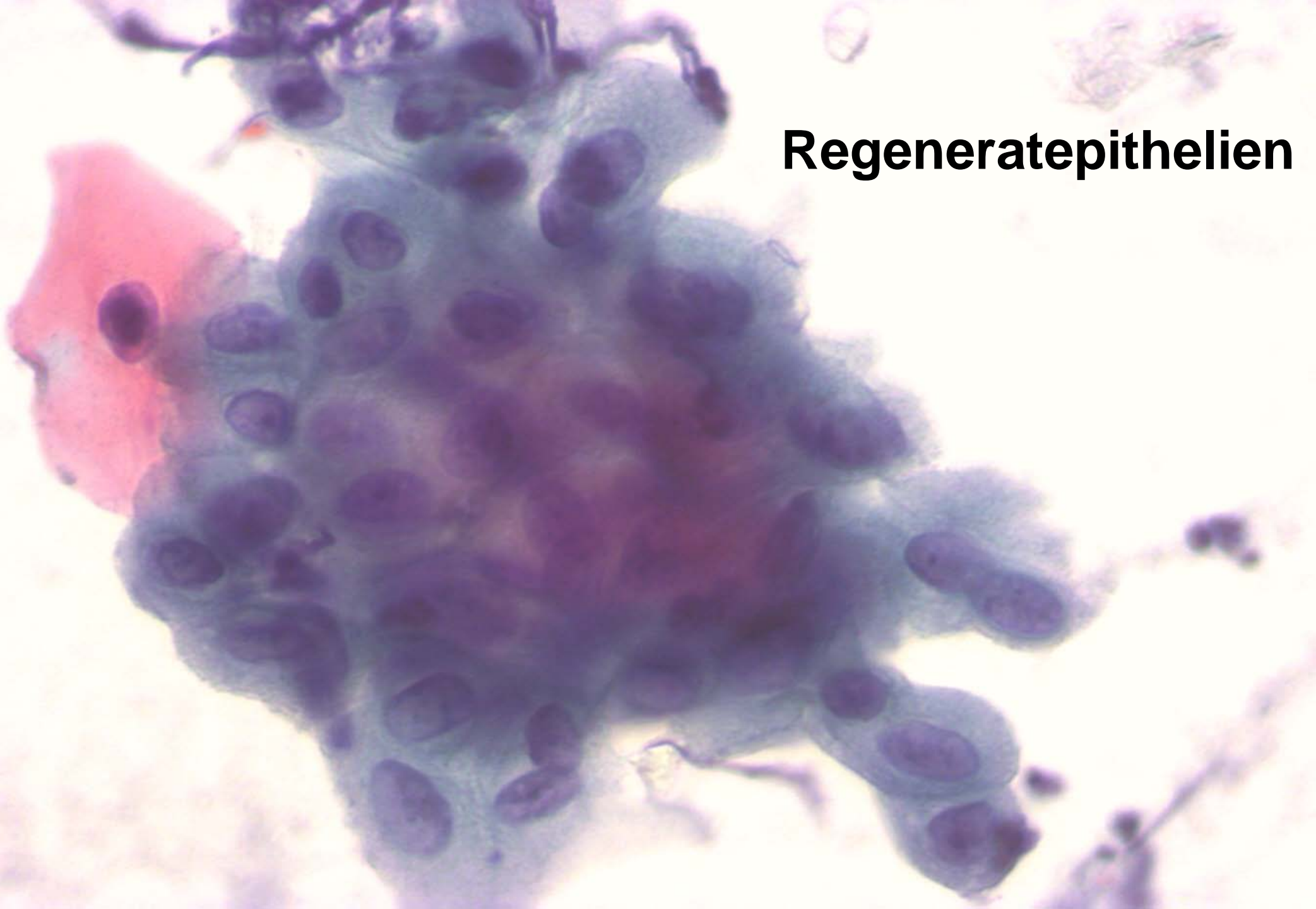


Herpes simplex

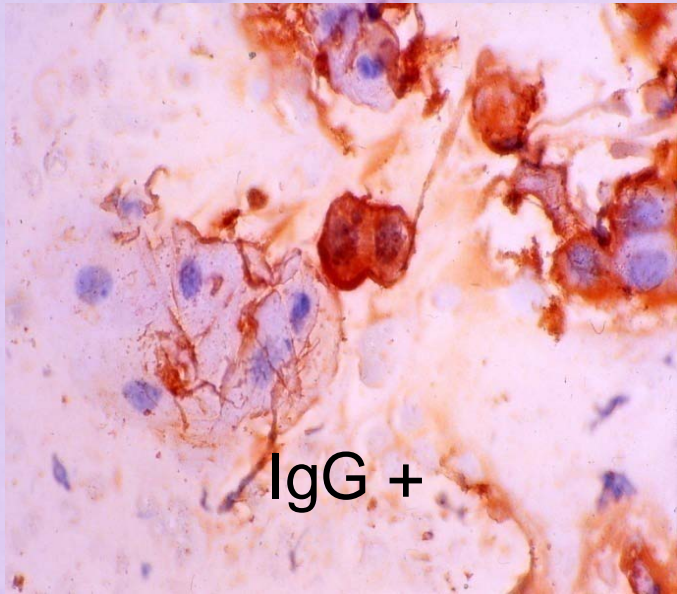
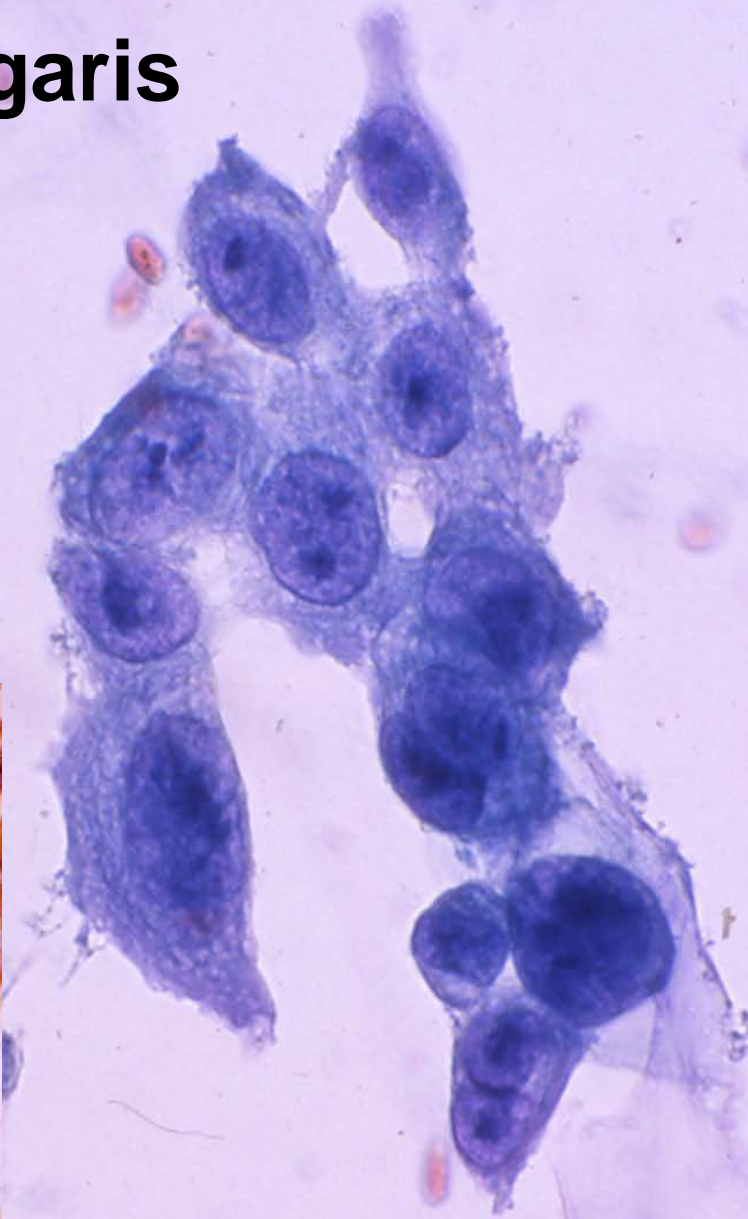
Zelldebris aus Ulcus



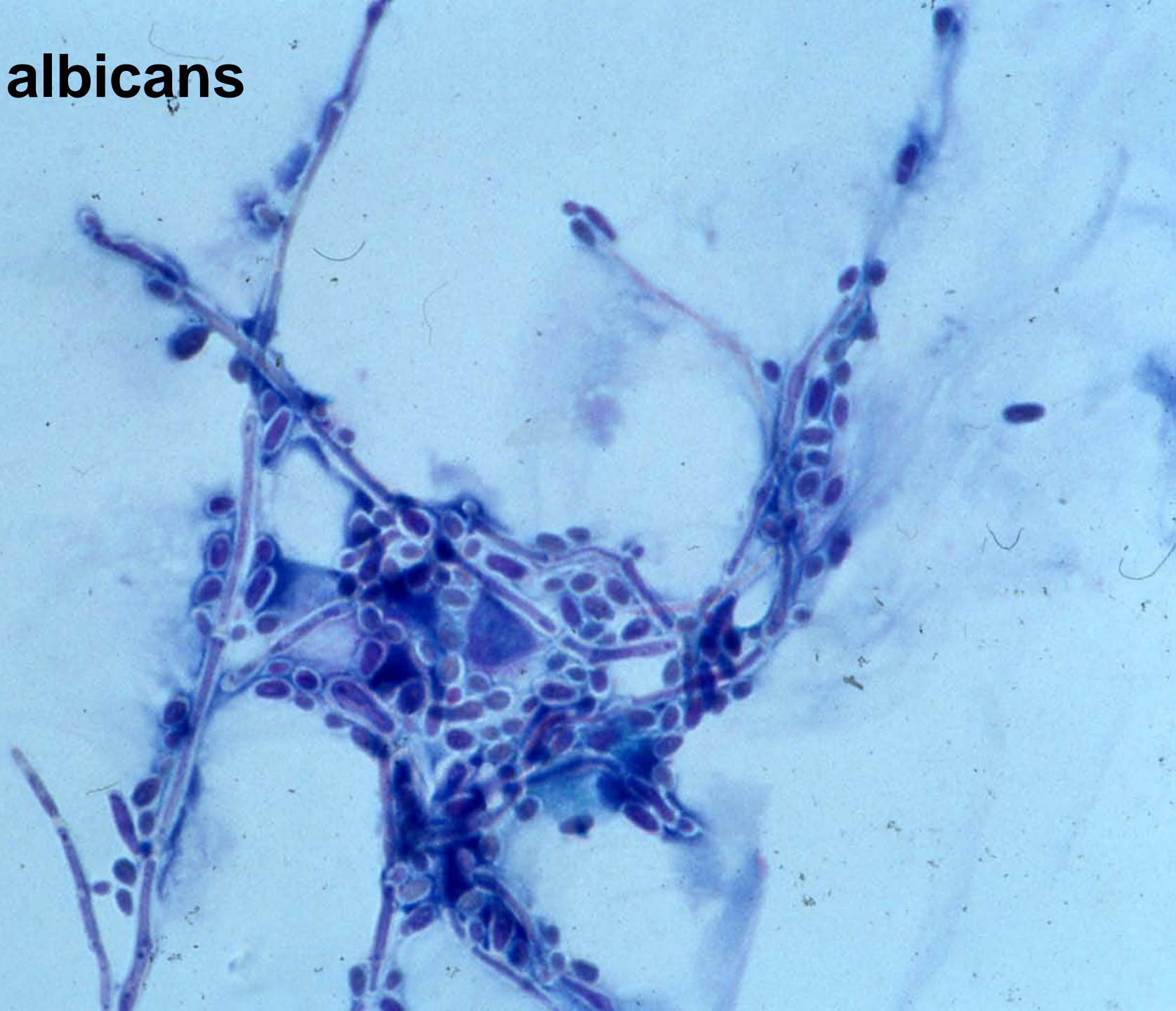
Regeneratepithelien



Pemphigus vulgaris



Candida albicans



HPV-Infekt (Koilozyten)



Zytologisch unterscheidbare **neoplastische Veränderungen der Mundschleimhaut**

1. **Dysplasien I-III**

2. **Plattenepithelkarzinom**

3. **Basalzellkarzinom**

4. **Nävuszellnävus**

5. **Malignes Melanom**

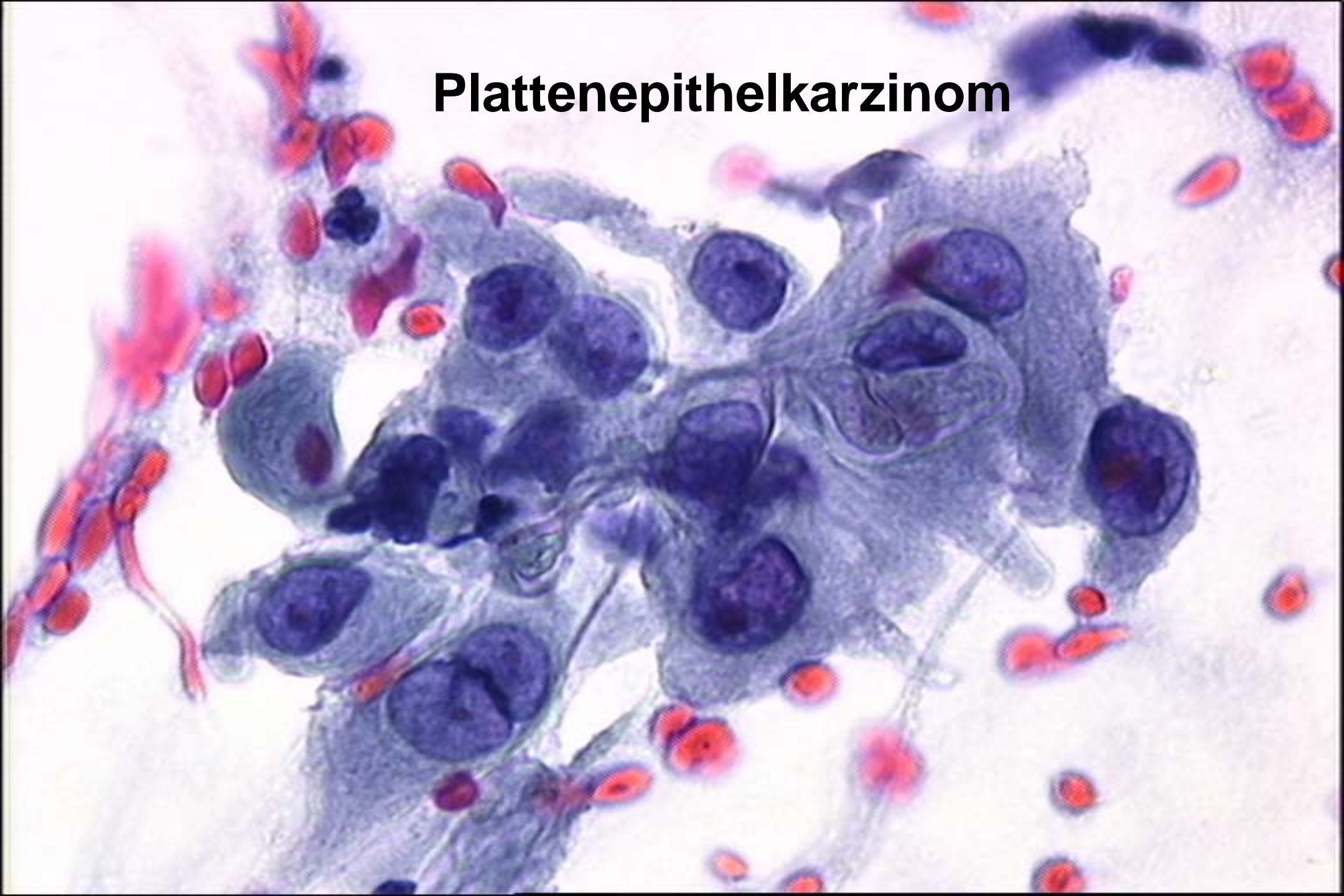
6. **MALT-Lymphom**

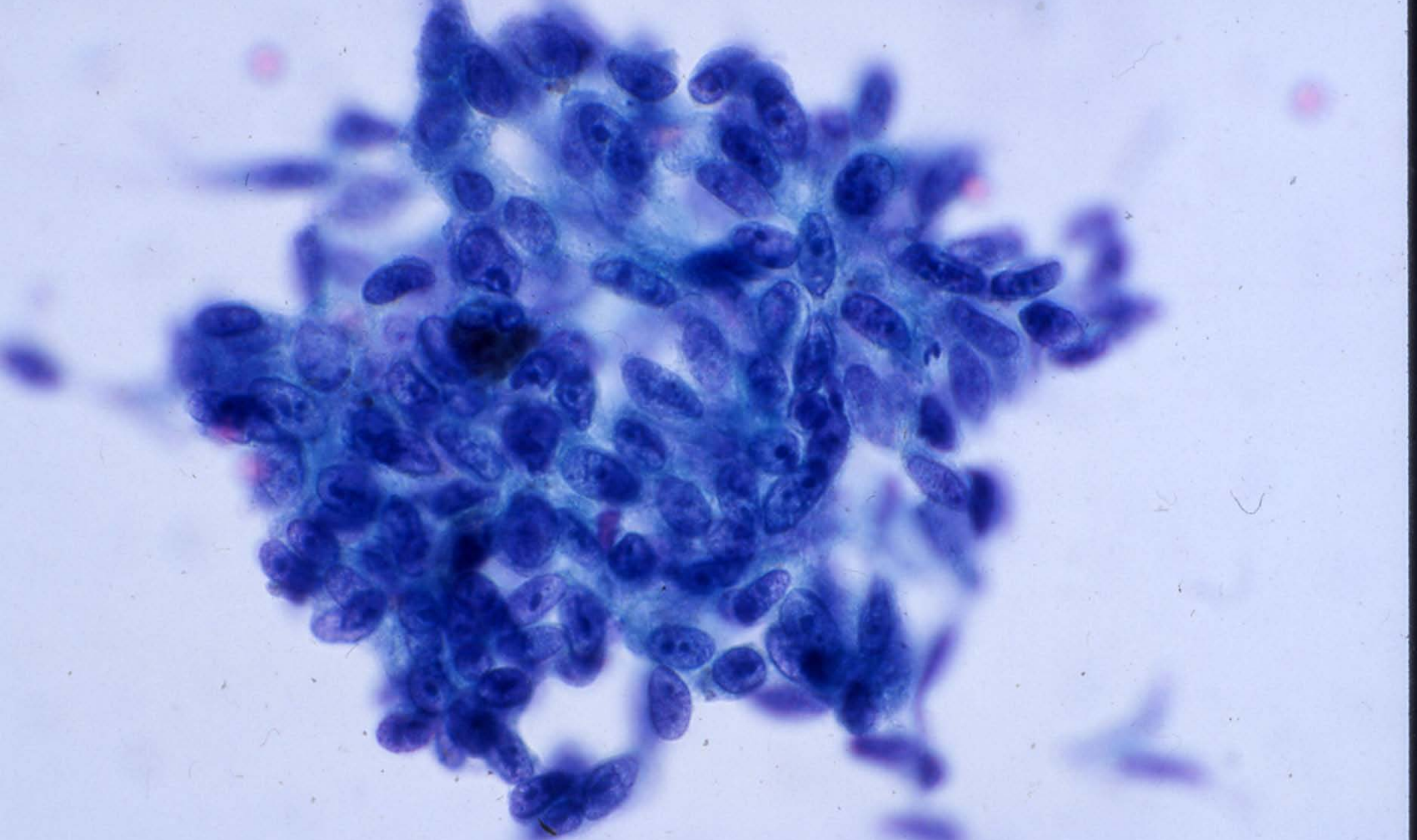
Böcking, 2009



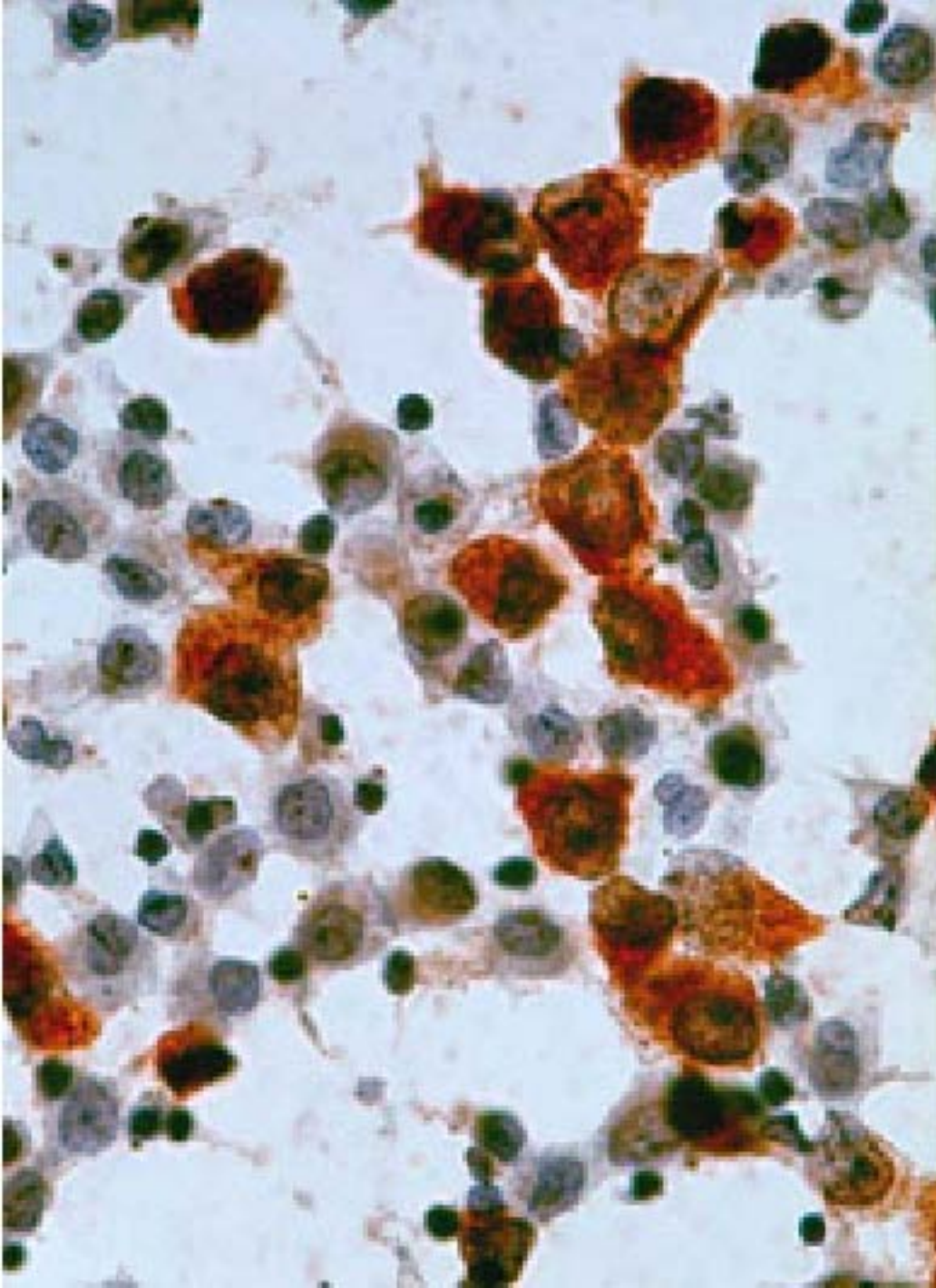
Mittlere Dysplasie

Plattenepithelkarzinom

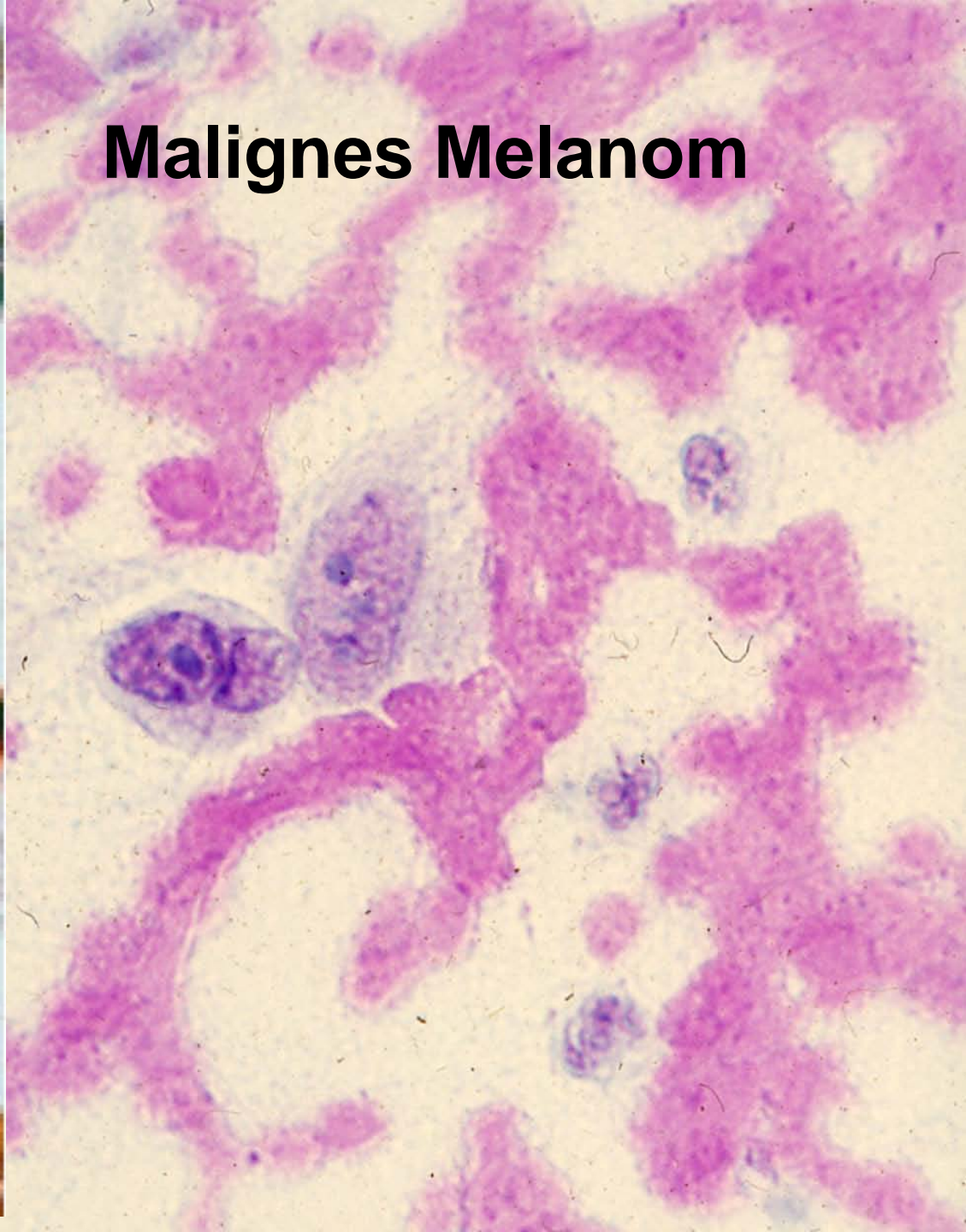




Nävuszellnävus

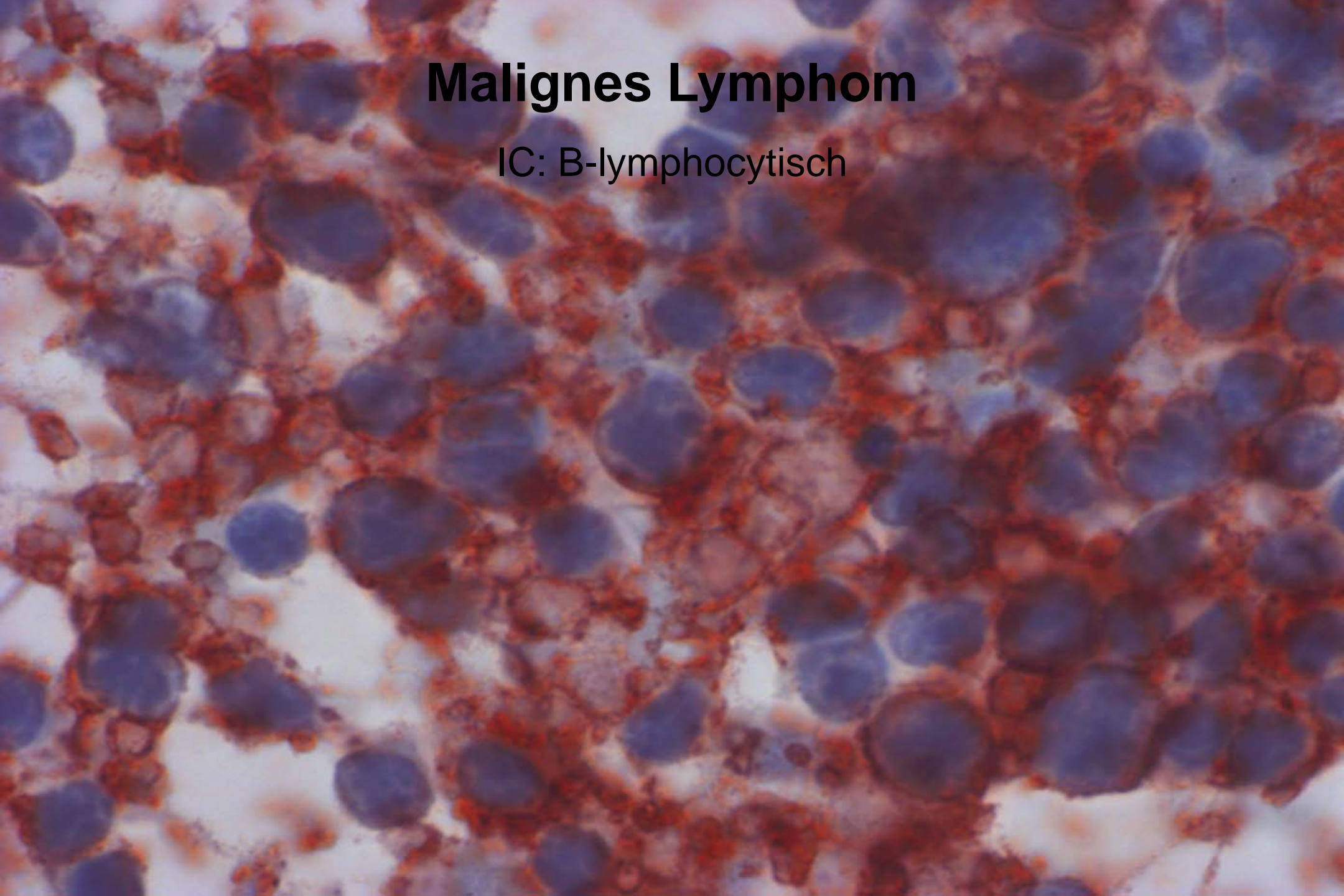


Malignes Melanom



Malignes Lymphom

IC: B-lymphocytisch



Orale Zytodiagnostik

Treffsicherheit

	Cytologie	+ DNA Zytometrie
Sensitivät (richtig positiv)	94,6 %	98,2 %
Spezifität (richtig negativ)	99,5 %	100,0 %
Positiver Prädiktionswert	98,1 %	100,0 %
Negativer Prädiktionswert	98,5 %	99,5 %

Remmerbach et al., Anal Cell Pathol, 2001; 22:211-221

Remmerbach et al., Anal Cell Pathol, 2003; 25:139-146



Adjuvante Methode der oralen Zytodiagnostik

1. Pigmentierte Mundschleimhautläsionen
2. Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut und dessen Vorstufen
3. Stellenwert der Zytologie / DNA-Zytometrie in der Oralchirurgie

DNA Bild-Zytometrie

Die Indikationen für die Messung der Zellkern-DNA-Gehalte in Zellen und Geweben im Rahmen der Tumordiagnostik sind :

1. Die Identifizierung obligater Präkanzerosen unter den (vor allem epithelialen) Dysplasien (=Dignitätsdiagnose) : Urin-Zytologie, Kornea, Mundschleimhaut, Ösophagus, Schilddrüse, Schweißdrüsen, Magenschleimhaut, Erguss-Zytologie, Pankreas-Zytologie, Nebennierenrinden-Tumoren, Kolorektale Dysplasie, Borderline-Tumoren des Ovars und Gebärmutterhals-Dysplasien.
2. Eine objektive und valide Gradierung der malignen Potenz verschiedener Tumoren (=Malignitätsgradung): Prostata-, Urothel-, Mamma-, Kolorektal-, Gebärmutterhals-, Mundhöhlen- Pharynx-, Larynx- und Pankreas-Karzinome sowie Azinuszell-Tumoren und Karzinoide.

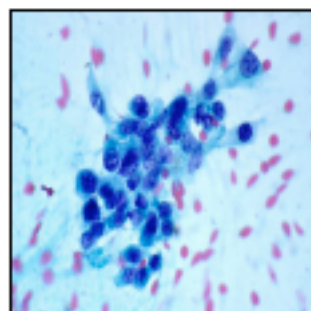
Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie?

Die Erbsubstanz DNA in den Zellkernen des Gewebes (zytologisches Material oder Zellvereinzelnung eines in Paraffinblöcke eingebetteten Gewebes) wird spezifisch (mit dem Farbstoff Pararosanilin) angefärbt (sog. Feulgen-Färbung, benannt nach dem Giessener Biochemiker Robert Feulgen, 1924).

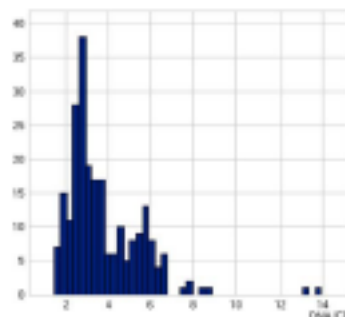
Mit einem TV-Bildanalyse-System werden pro Probe mindestens 100 Zellkerne im Mikroskop die Farbstoffmenge im Zellkern gemessen.

Ein individueller Referenzwert (d. h. ein normaler 2-facher oder diploider DNA-Gehalt, wie ihn jede normale Zelle des Körpers aufweist) wird in derselben Weise an etwa 30 normalen, gutartigen Zellen (z. B. Plattenepithelien aus derselben Probe) bestimmt und der Messung der Dysplasiezellen zugrunde gelegt (sog. interne Kalibrierung).

DNA-Gehalte werden in einem sog. DNA-Histogramm graphisch dargestellt. Siehe Beispiele unten.



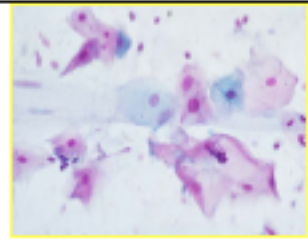
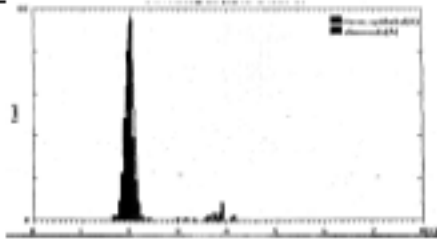
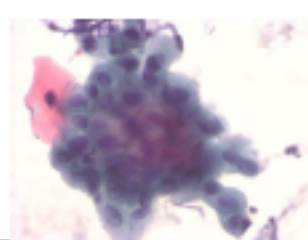
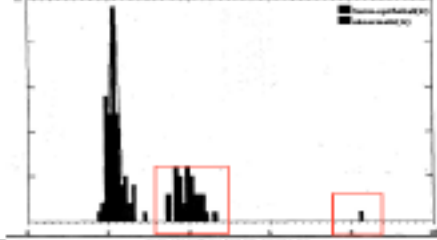
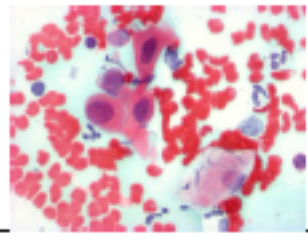
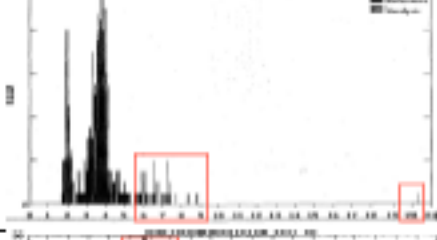
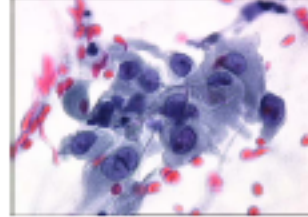
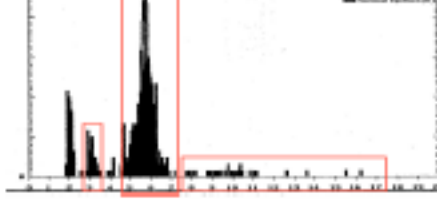
Schwere Dysplasie



DNA Histogramm eines Oralabstriches

DNA mit Aneuploidie

Die DNA Bild-Zytometrie für die orale Zytologie

Zytologie	DNA Protokoll	Kontrolle Vorgehen
		Normaler Befund.
		Regenerat-Schleimhaut, Keine Prä-Kanzerose. Kontrolle in 6 Monaten.
		Dysplasie-Zellen. Histologische Abklärung.
		Platten-Epithel-Karzinom. Histologische Abklärung dringend.



MotiCyte-DNA manual workstation

Analyse genetischer Strukturen

Gesamte DNA	Zellkern	DNA-Analyse, Zytophotometrie
Chromosomen	Zellkern	Zytogenetik
DNA-Abschnitte	Chromosomen	PCR, FISH, CGH
DNA-Sequenz	DNA-Abschnitten	Sequenzierung



Hypothese

- **Plattenepithelkarzinome** der Mundschleimhaut sind **zytologischfrüh und treffsicher** zu diagnostizieren.
- **DNA-Aneuploidie** ist ein **sensitiver, höchst spezifischer** und **prospektiver Marker** für **Malignität** an der Mundschleimhaut.

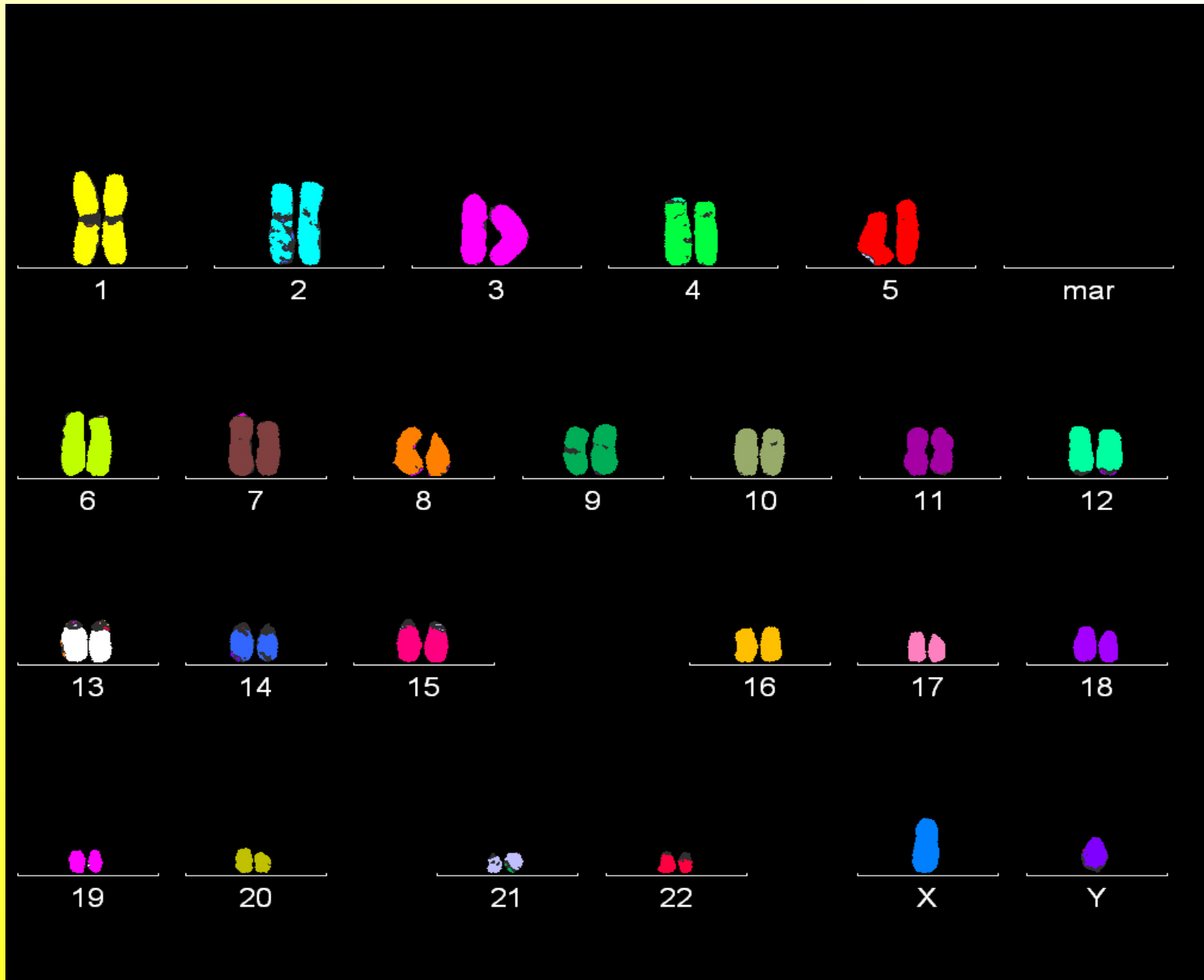
Zytogenetische Grundlage

Die meisten Tumoren zeigen **Chromosomen-Veränderungen**, die **nicht** in normalen oder **reaktiv veränderten** Zellen **vorkommen**.

Die dadurch entstehenden **Abweichungen** des **DNA-Gehaltes** von der Norm können mit der **DNA- Zytometrie** gemessen werden.

Der Nachweis einer **Aneuploidie** bedeutet derzeit eine **Zu- oder Abnahme** von **mehr als 10%** der **Chromosomenmasse**.

Chromosomensatz einer normalen Zelle



Biologische Grundlagen

Chromosomale Aneuploidie = numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberrationen.

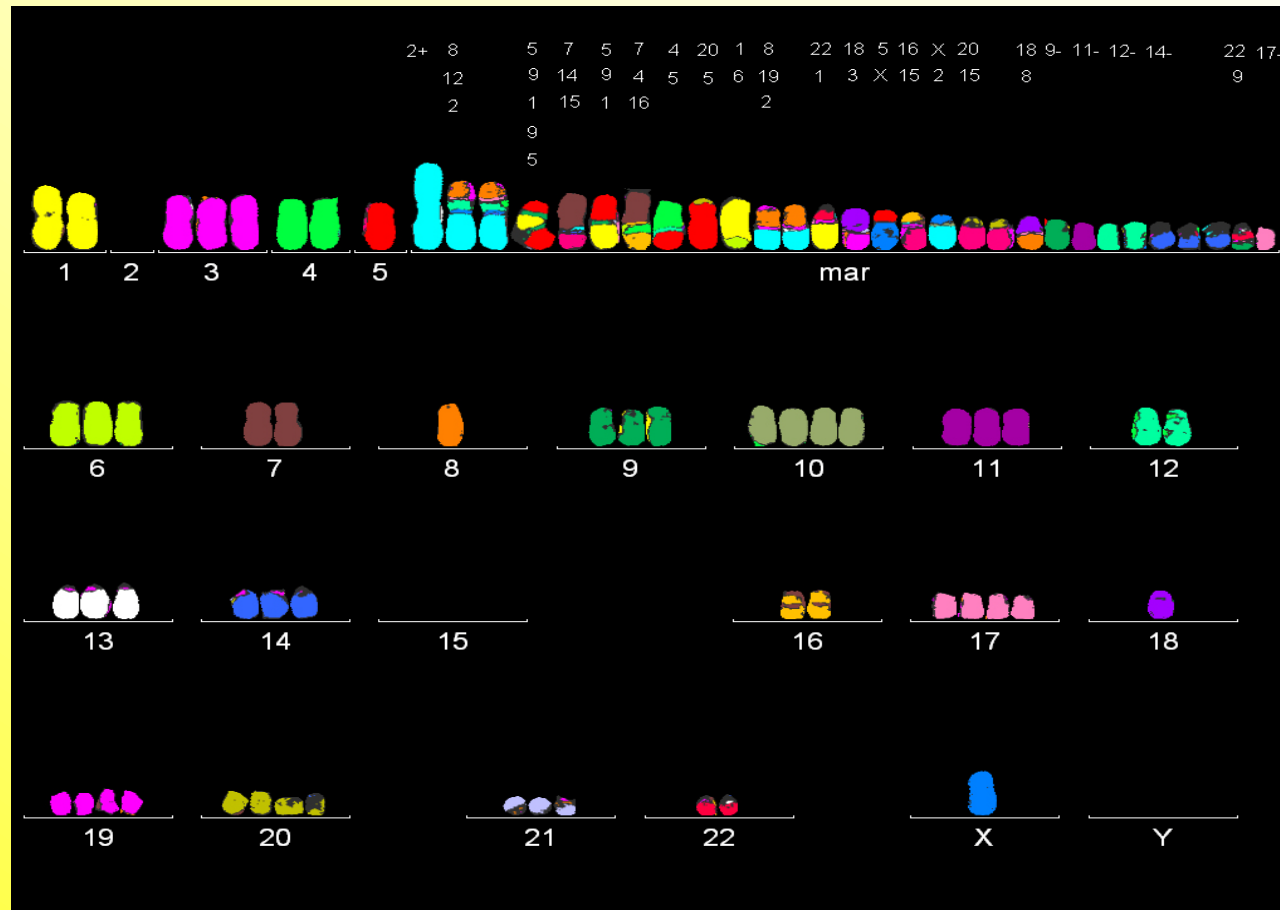
DNA-Aneuploidie ist das quantitative zytometrische Äquivalent chromosomaler Aneuploidie.

Alle Plattenepithelkarzinome weisen chromosomale Aneuploidien auf.

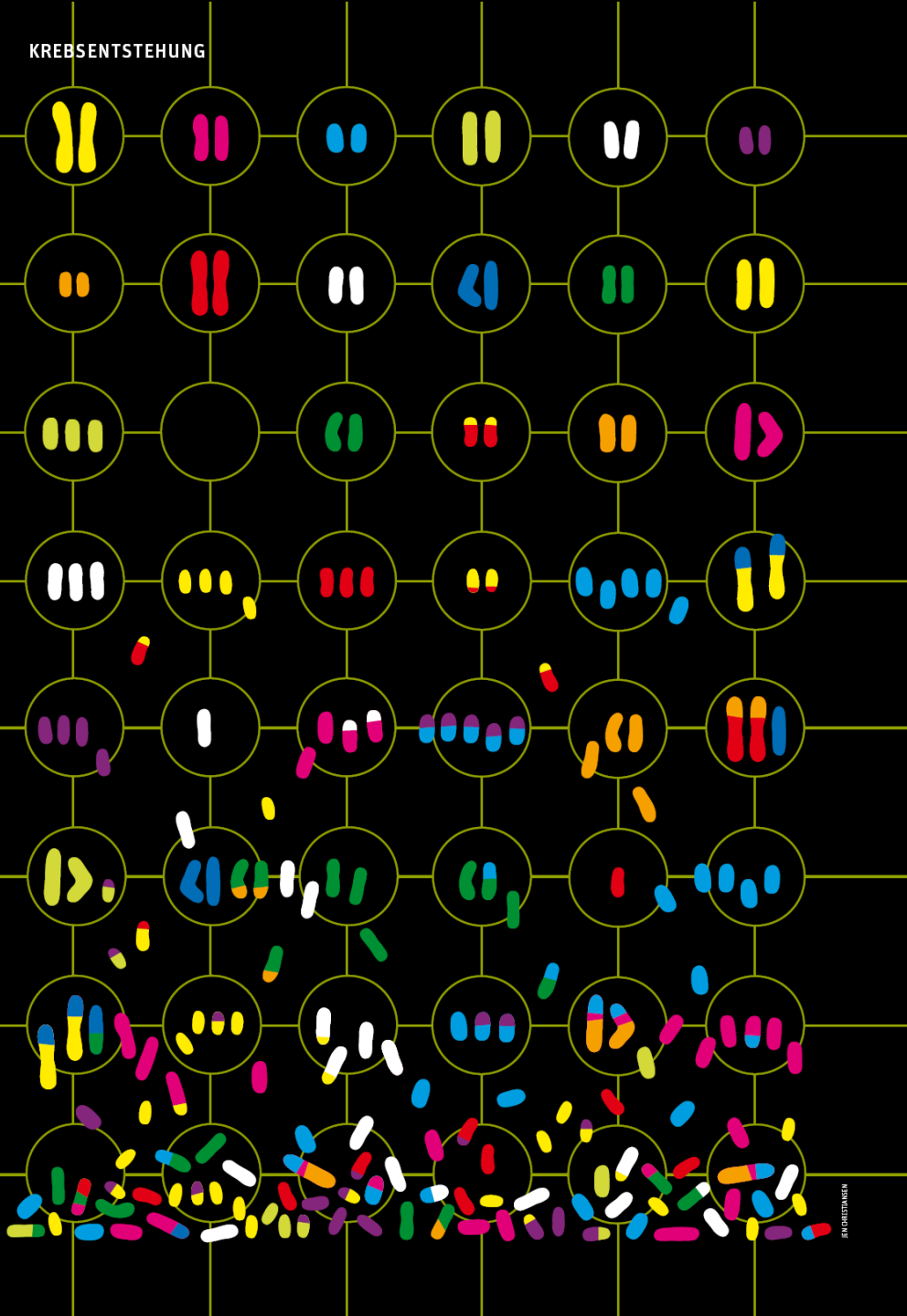
Chromosomale Aneuploidie = Marker für neoplastische Transformation der Zelle.

Aneuploidie in Karzinomzellen

(chromosomal painting)



Fast alle Tumorzellen eine **Störung der Anzahl** oder **Struktur** ihrer Chromosomen (**Aneuploidie**) aufweisen (**Duesberg 2007**).



Statt alle Chromosomen im
Einzelnen

zu analysieren, reicht es für

Zwecke

der Krebsdiagnostik meist aus,
den Gehalt an Erbsubstanz DNA

finden sich in den Tumorzellen

von der Norm, dies man DNA-

Aneuploidie nennt, so liegen

Tumorzellen vor.

Peter Duesberg, Chaos der

Chromosomen Scientific American, 2007

Wie funktioniert die DNA-Bildzytometrie?

Die Erbsubstanz DNA in den Zellkernen des Tumorgewebes wird **spezifisch** (mit dem Farbstoff Pararosanilin) **angefärbt** (sog. **Feulgen-Färbung**, benannt nach dem Giessener Biochemiker Robert Feulgen, 1924).

Ein individueller **Referenzwert** (d. h. ein normaler **2-facher oder diploider DNA-Gehalt**, wie ihn jede normale Zelle des Körpers aufweist) wird in derselben Weise an **etwa 30 normalen**, gutartigen Zellen (z. B. **große Intermediärzellen** aus derselben Probe) bestimmt und der Messung der auffälligen Zellkernen zugrunde gelegt (sog. **interne Kalibrierung**).

So kann man den in den Zellen **am häufigsten**
vorkommenden DNA-Gehalt **ersehen**.

Dies nennt man „**Tumor-, bzw. Dysplasienstammlinie**“.

Deren DNA Gehalt wird in der Dimension **c (=content)**
angegeben.

DNA-Euploidie

1c entspricht der DNA-Masse eines haploiden Chromosomensatzes (z.B. Spermium)
Häufigkeits-Gipfel bei 2c und 4c (diploid)

DNA-Verteilung (in 2 c) von Zellkernen
normaler, nicht neoplastischer Zellen bzw.
Gewebe

Ggf. zusätzlich bei 8c, 16c, 32c (polyploid)

Terminologie der diagnostischen DNA-Bildzytometrie

Deskriptiv:

- Histogramm peak
- DNA-Stammline
- Exceeding events ($> 9 c$)

Interpretation:

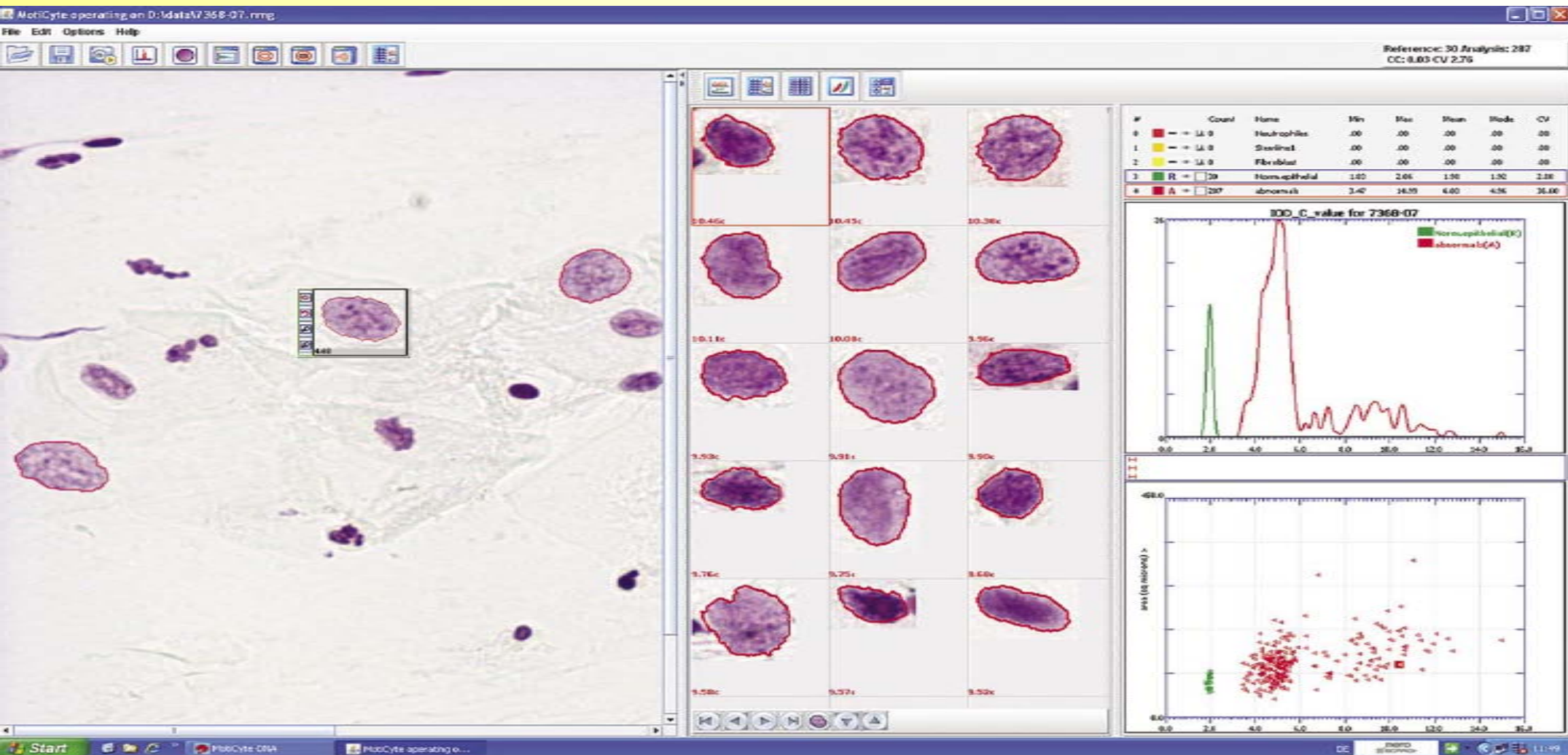
DNA - Euploidie

DNA - Diploidie

DNA - polyploidy

DNA - Aneuploidie

Interaktiver Messmonitor der DNA-Bildzytometrie (DNA-ICM)



Institute of Cytopathology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Director: Univ.-Prof Dr. Alfred Böcking, FIAC
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany, Tel: 00 49 (0) 211 - 8113346, Fax: 811 8402
E-mail: Boecking@uni-duesseldorf.de; www.cytopathologie-DNA-ICM.uni-duesseldorf.de

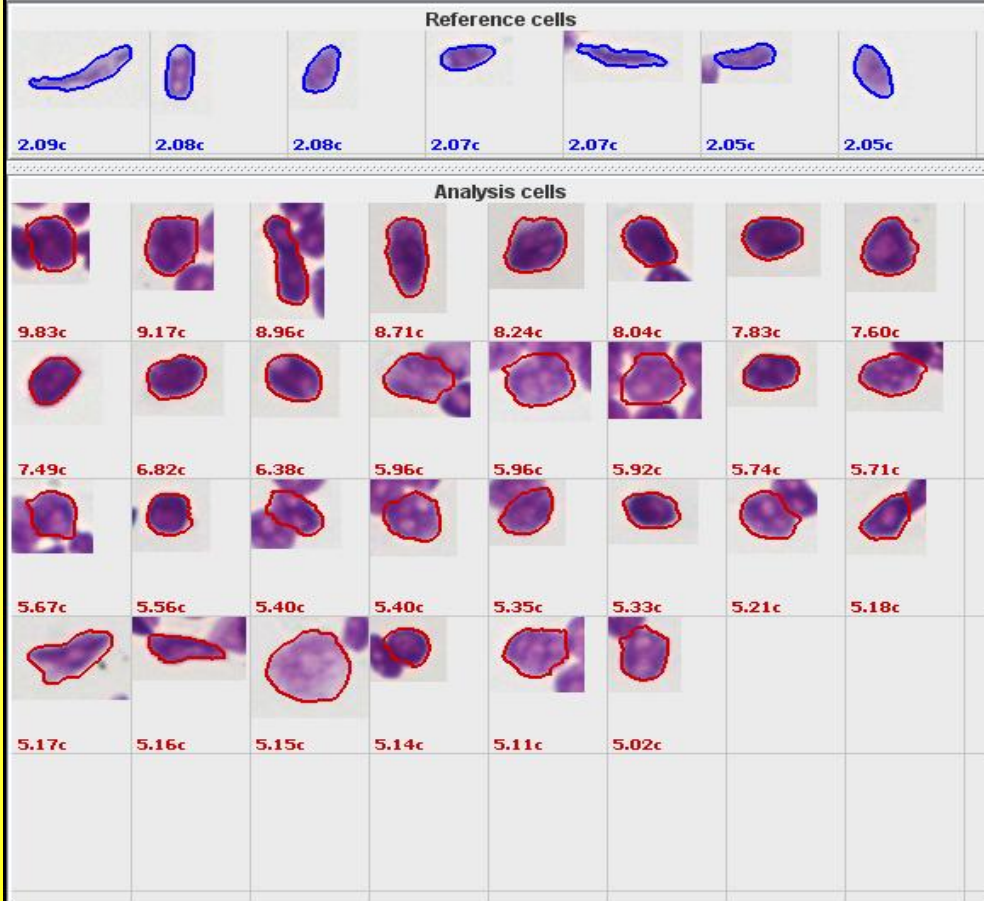
DNA Image Cytometry

Patient ID:	1051-09	Material ID:	1051-09 ZV Prostate
Last Name:		Organ:	ZV Prostata
First Name:		Material:	Zellvereinzellung
Birth Date:	Feb 24, 2009	Date of receipt:	Feb 24, 2009
Sex:	Male	Staining:	Feulgen
Barcode:			

Bildgalerie

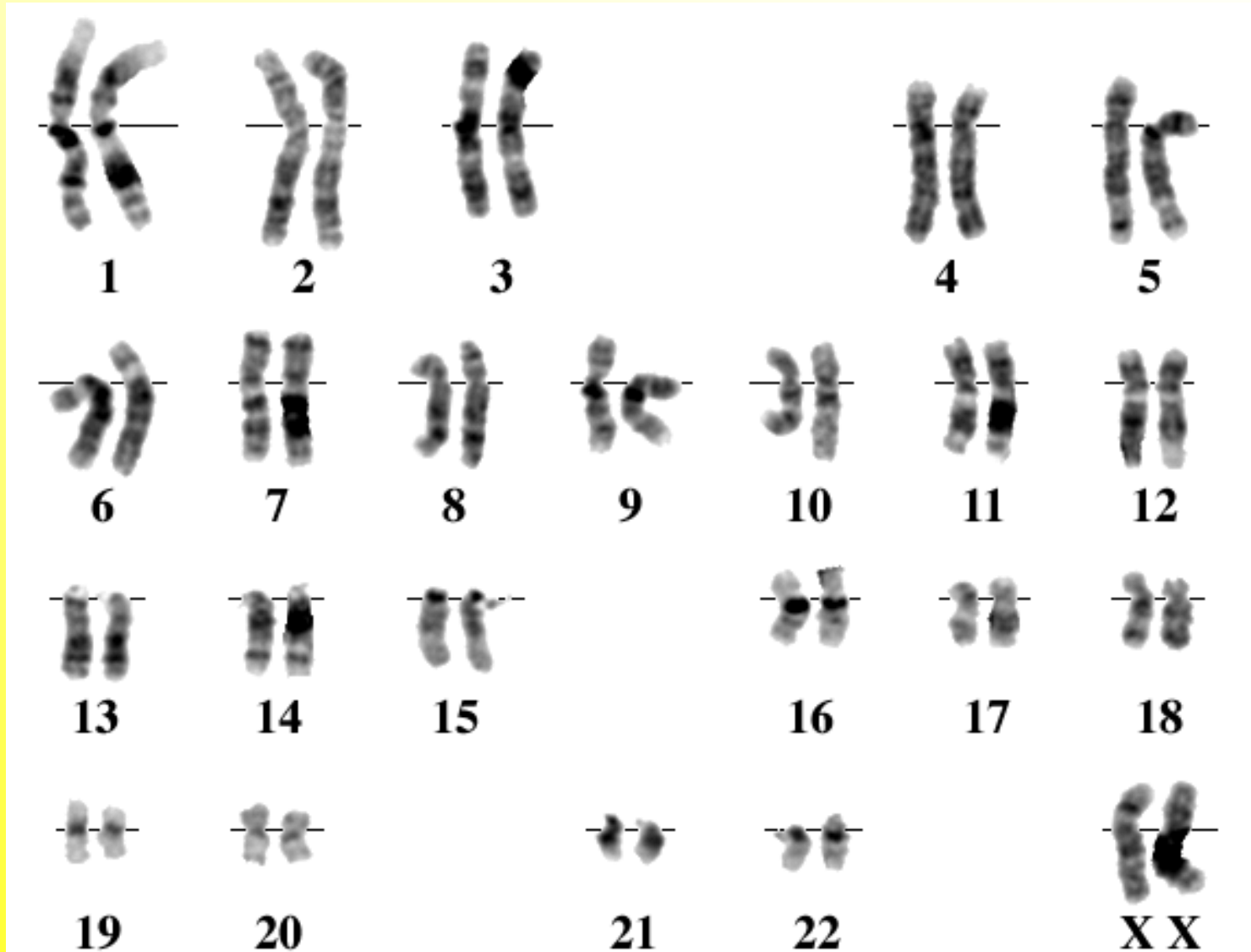
Referenzzellen zur
internen Kalibrierung

Abnorme Epithellzellen
zur Analyse



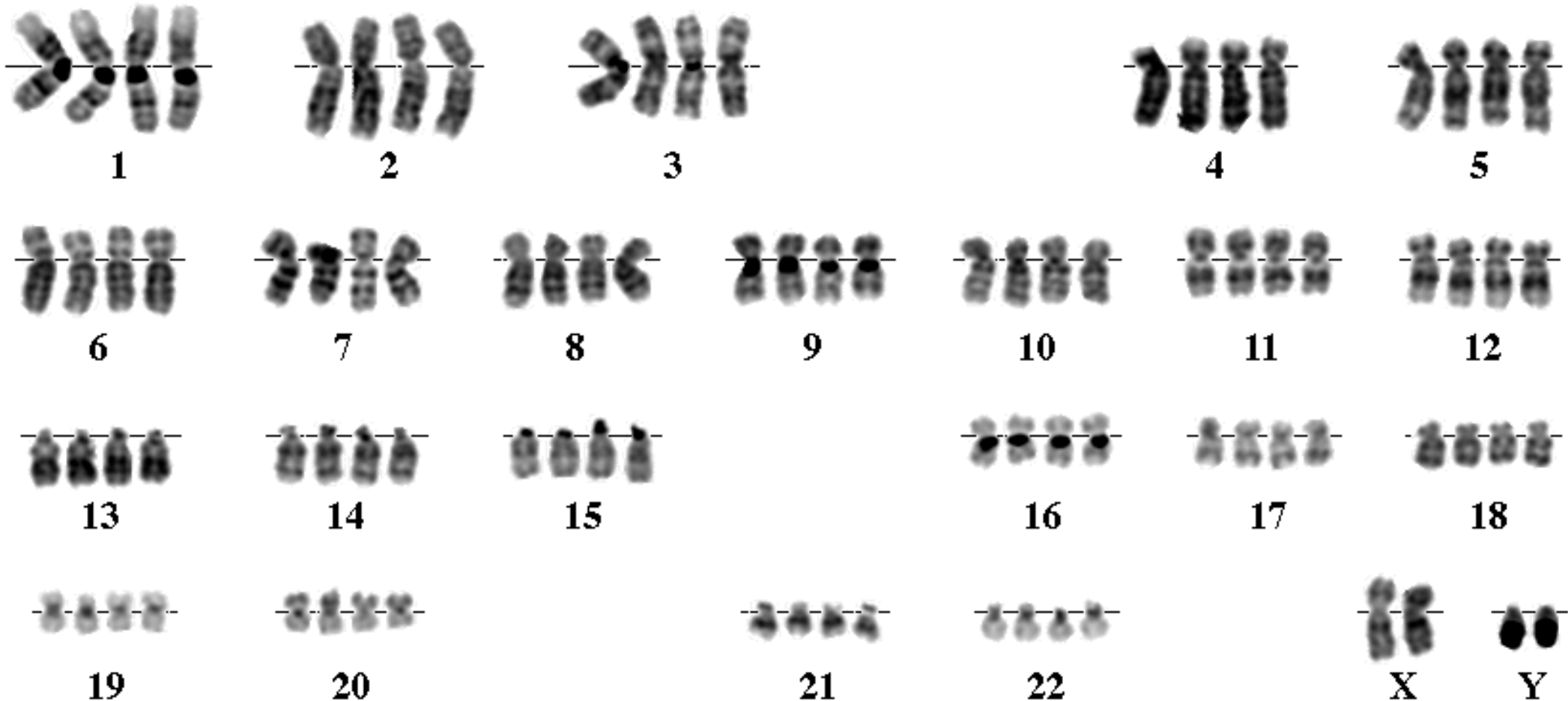
Euploide Diploidie

Normale weibliche diploide Zelle mit 46 Chromosomen



Euploide Polyploidie

Normal menschliche Zelle mit tetraploidem Chromosomesatz,
 $n=92$

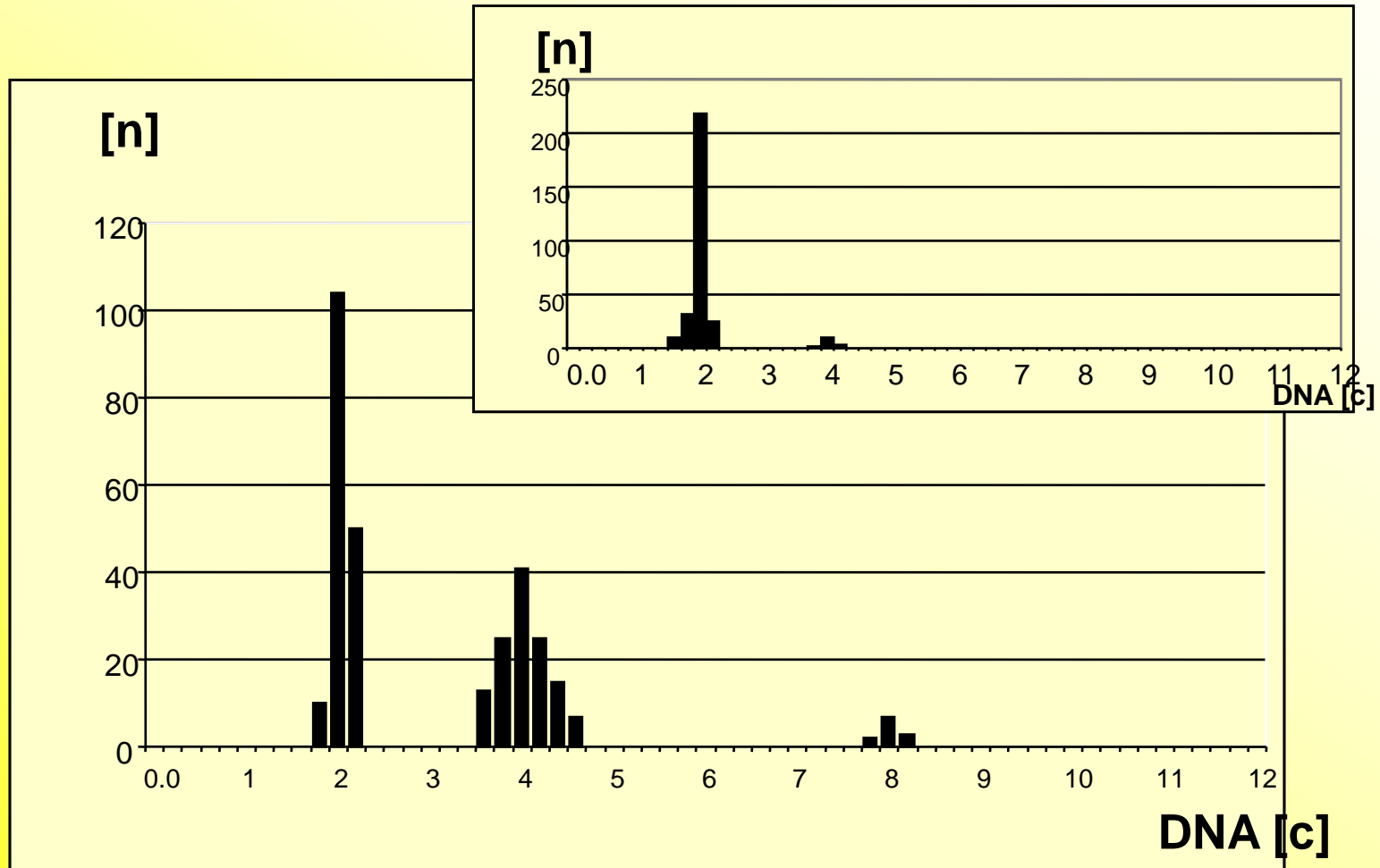


DNA-Malignitätsgrading

- DNA- Stammlinie Diploid: $STL >1,80c < 2,20c$
- DNA-Stammlinie Polyploid: $STL >1,80c < 2,20c$ und $>3,60 < 4,40c$ und $>7,20c < 8,80c$, keine Werte über 9 c

Euploide DNA-Verteilungen

(diploid oben, polyploid unten)



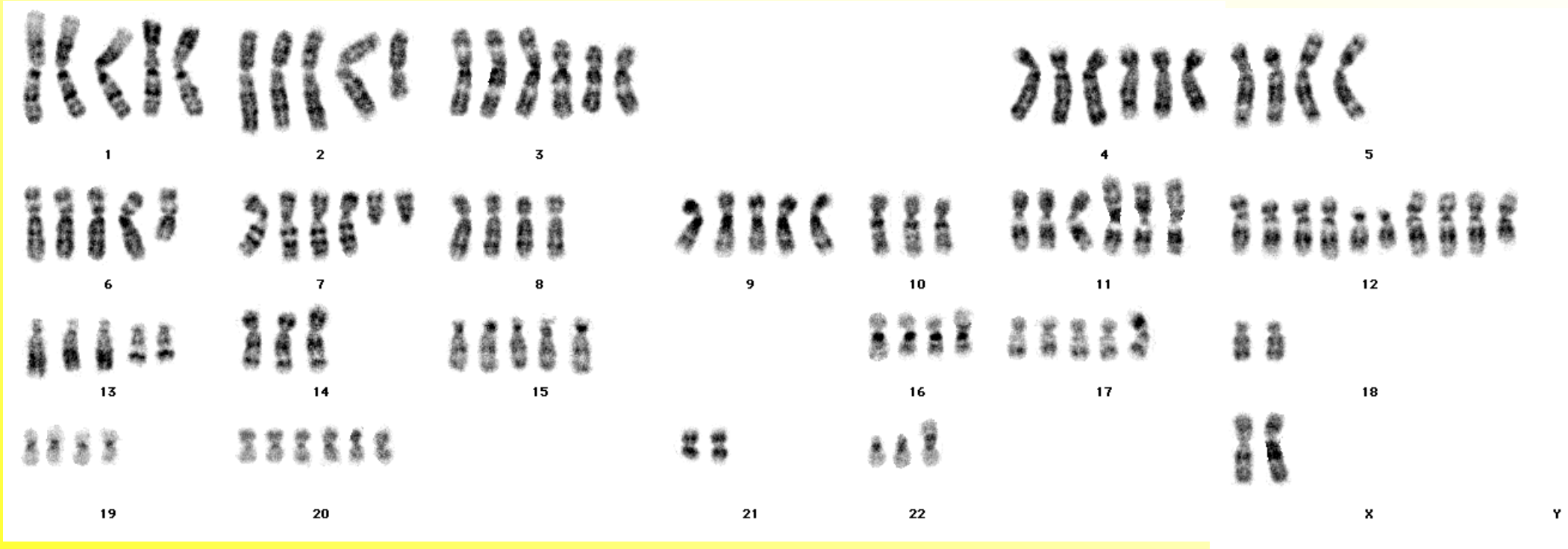
DNA-Malignitätsgrading

DNA Stammlinie Aneuploidie

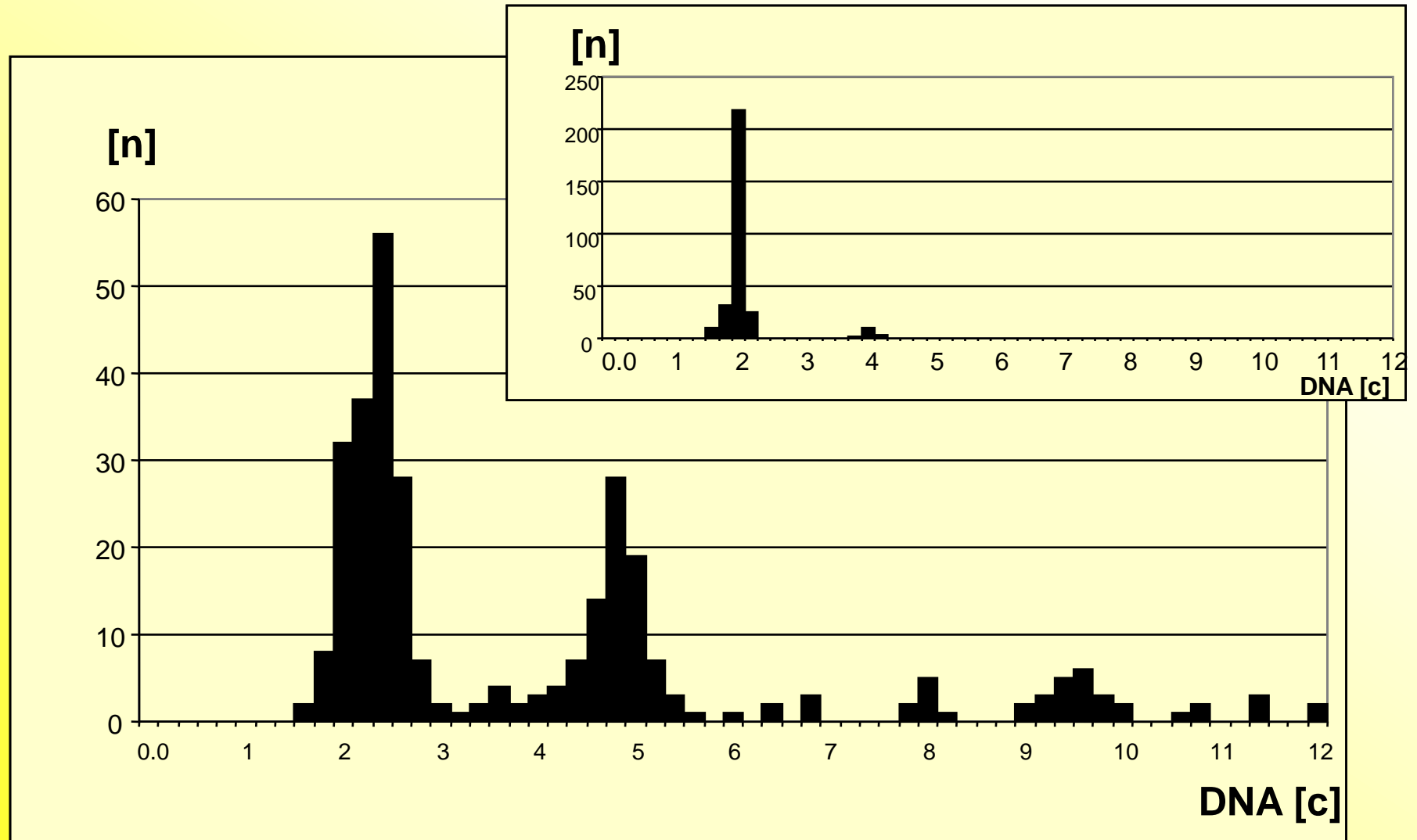
Modalwert einer Stammlinie $<1.80c$ oder $>2.20c$
und/oder $<3.60c$ oder $>4.40c$, und/oder Werte $>9 c$

Aneuploidie

Karyogramm einer Plattenepithel-Karzinom-Zelle mit numerischen und strukturellen Chromosomen-Aberrationen



Aneuploide DNA-Verteilung (unten)



Treffsicherheit der oralen Bürstenzytologie/DNA-Zytometrie

- **Sensitivität** (richtig positiv): **98,2%**
- **Spezifität** (richtig negativ): **100%**

n = 400

Treffsicherheit der oralen Bürstenzytologie/DNA-Zytometrie

	Histologie	Zytologie/DNA-Zytometrie
Sensitivität	92,0 %	100 %
Spezifität	100 %	100 %

n = 126

D. Maraki et al. (2005). Bürstenbiopsie, Zytologie und DNA-Zytometrie zur Frühdiagnose des Mundkrebses

Treffsicherheit der oralen Bürstenbiopsie

	Cytologie	+ DNA-ICM
Sensitivität	91,3%	97,8%
Spezifität	95,1%	100%

- **205 Patienten**

- 95 Plattenepithelkarzinome (3,3% cis, 26,1% T1, 23,9% T2, 25,0% T3, 19,5% T4) 240 gutartige Läsionen (43,6% leukoplakias, 17,8% lichen, 4% ulcus, 2% aphtous, 18,8% pseudoepitheliomatous hyperplasia ...)

Remmerbach et al., Mund Kiefer Gesichts Chir 8: 229-236 (2004)

Zytologische / DNA-zytometrische Abklärung suspekter oraler Läsionen

Sensitivität: 100%

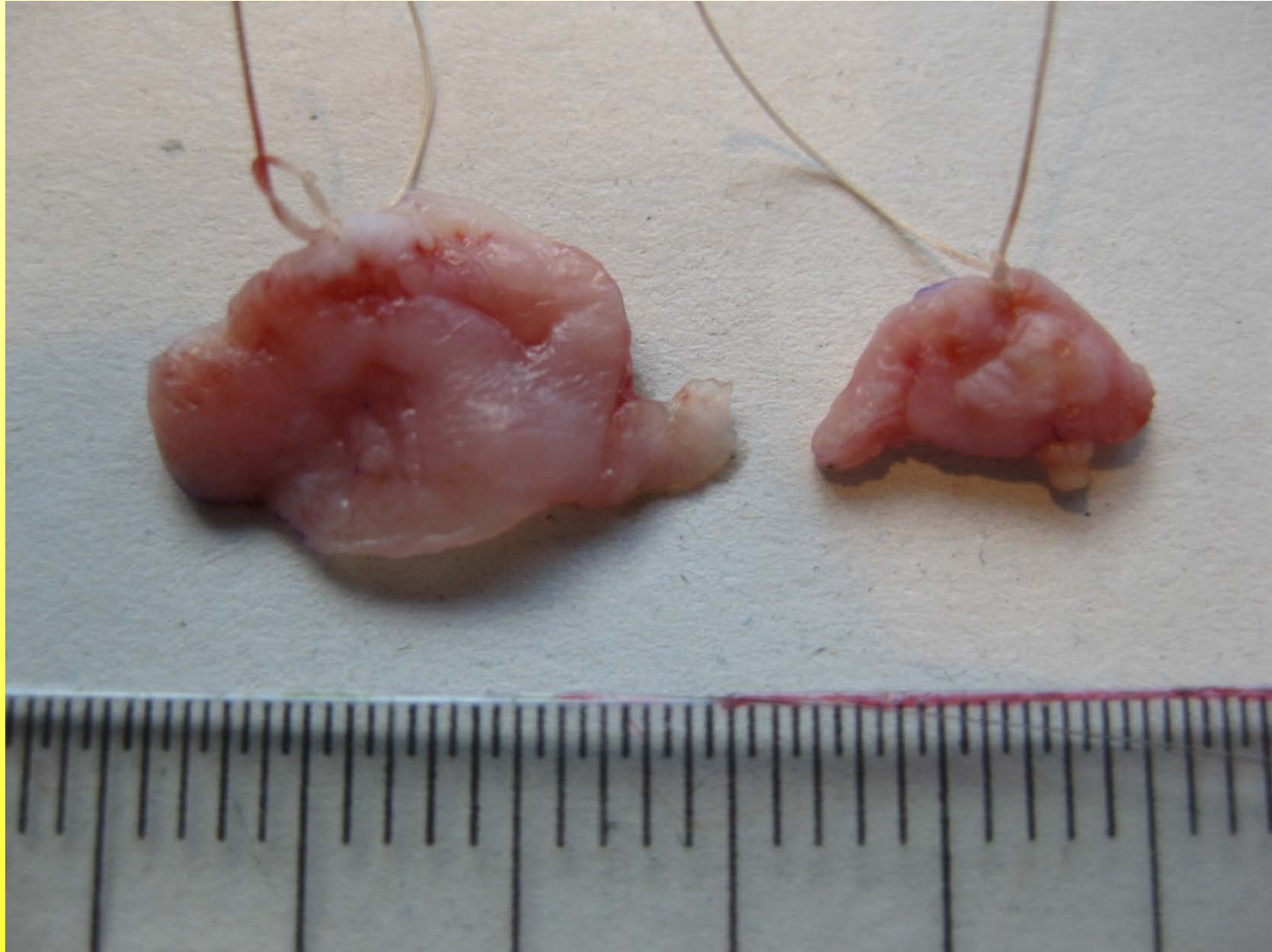
Spezifität: 97,4%

•98 Patienten mit suspekten Läsionen

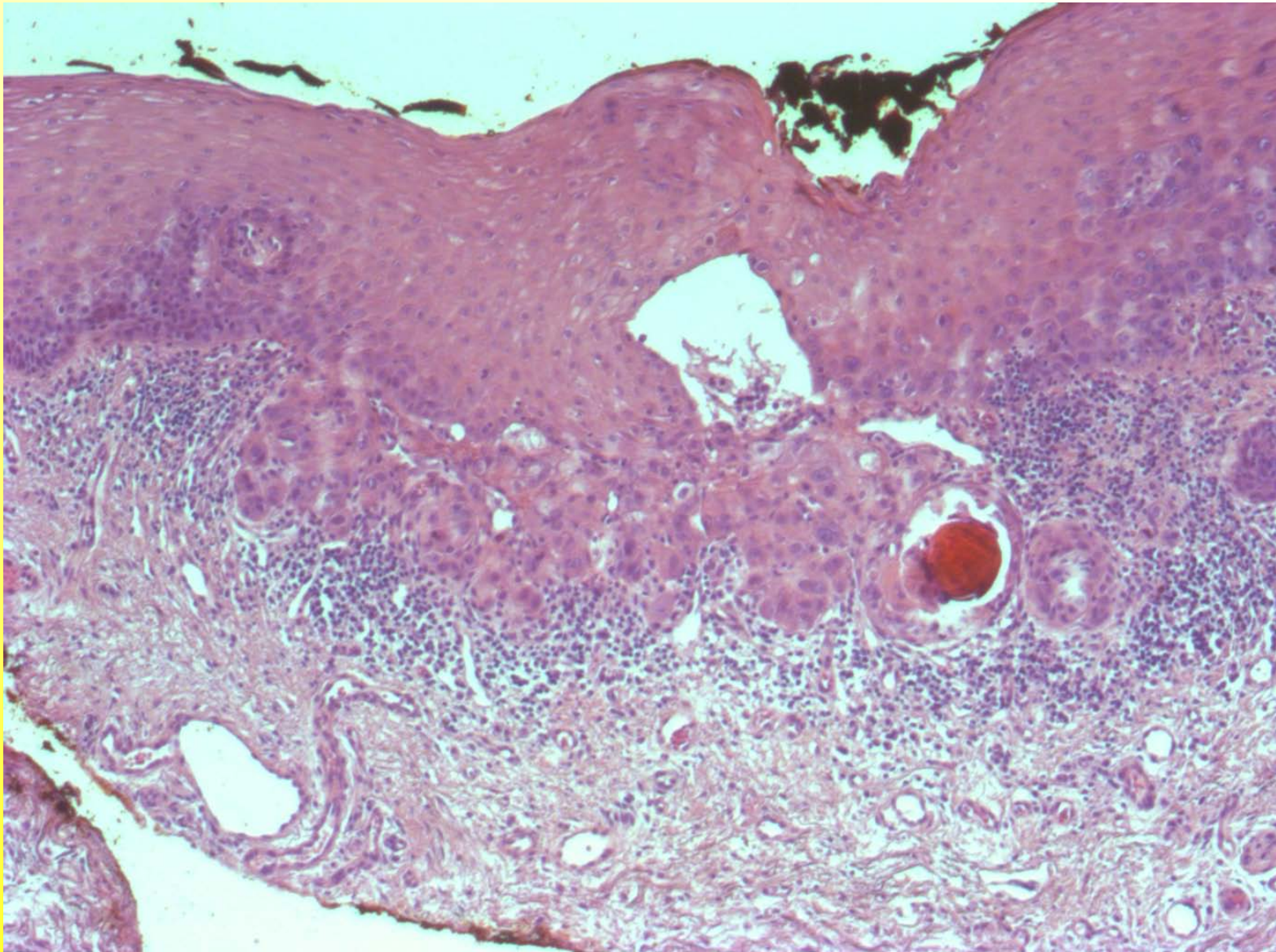
37 lichen planus, 17 pemphigoid, 21 Leukoplakie, 3 Erythroplakie,
15 Plattenepithelkarzinome, 2 Ulzera, 1 actinische Keratosen, 1
lineare IgA-disease

Maraki et al., J Oral Pathol Med, 33, 398-404 (2004)

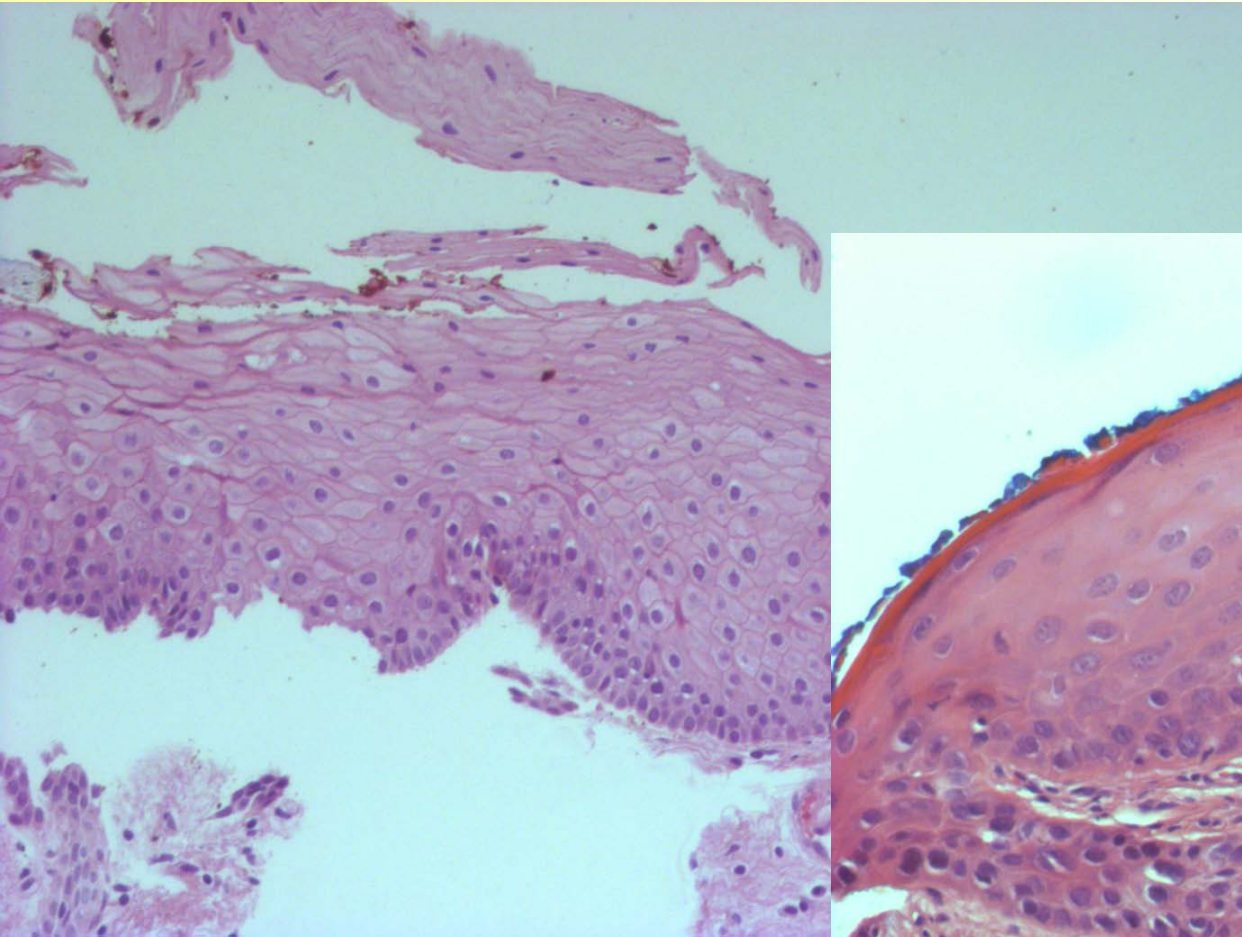
Resektatfrüh-invasives und in situ Karzinom der Mundschleimhaut von Zahnarzt mit Bürstenbiopsie diagnostiziert



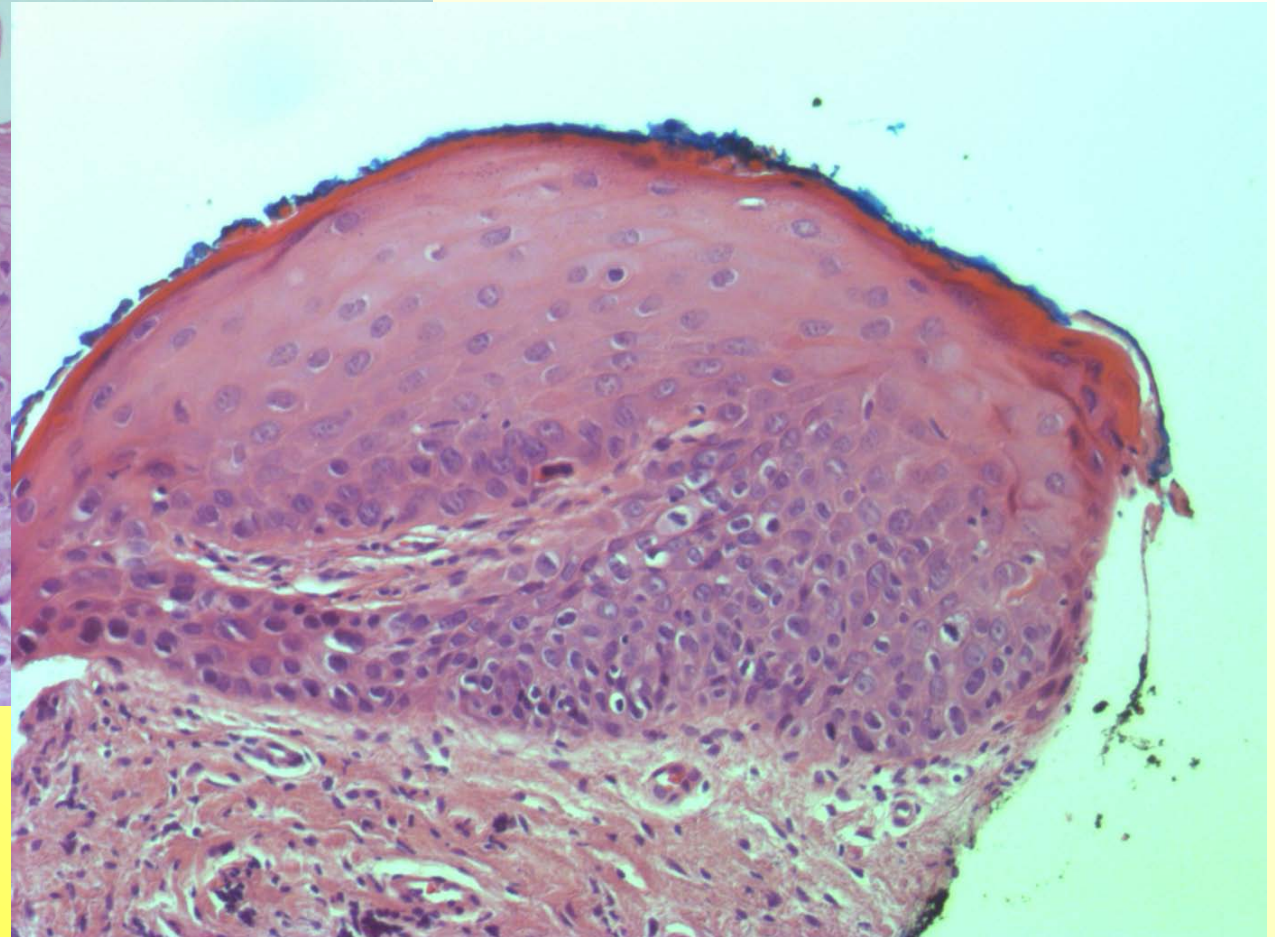
Früh-invasives Plattenepithelkarzinom (3mm)



Schleimhautexisat, mit Faden markiert



**Tumorzell-freier
Absetzungsrand**



**Dysplasie im
Absetzungsrand**

Konsentierter klinischer Entscheidungs-Algorithmus bei Mundschleimhaut-Veränderungen

(Driemel et al., 2008)

Vollständige Untersuchung der Schleimhaut

Schleimhaut-Läsion

Keine Veränderung

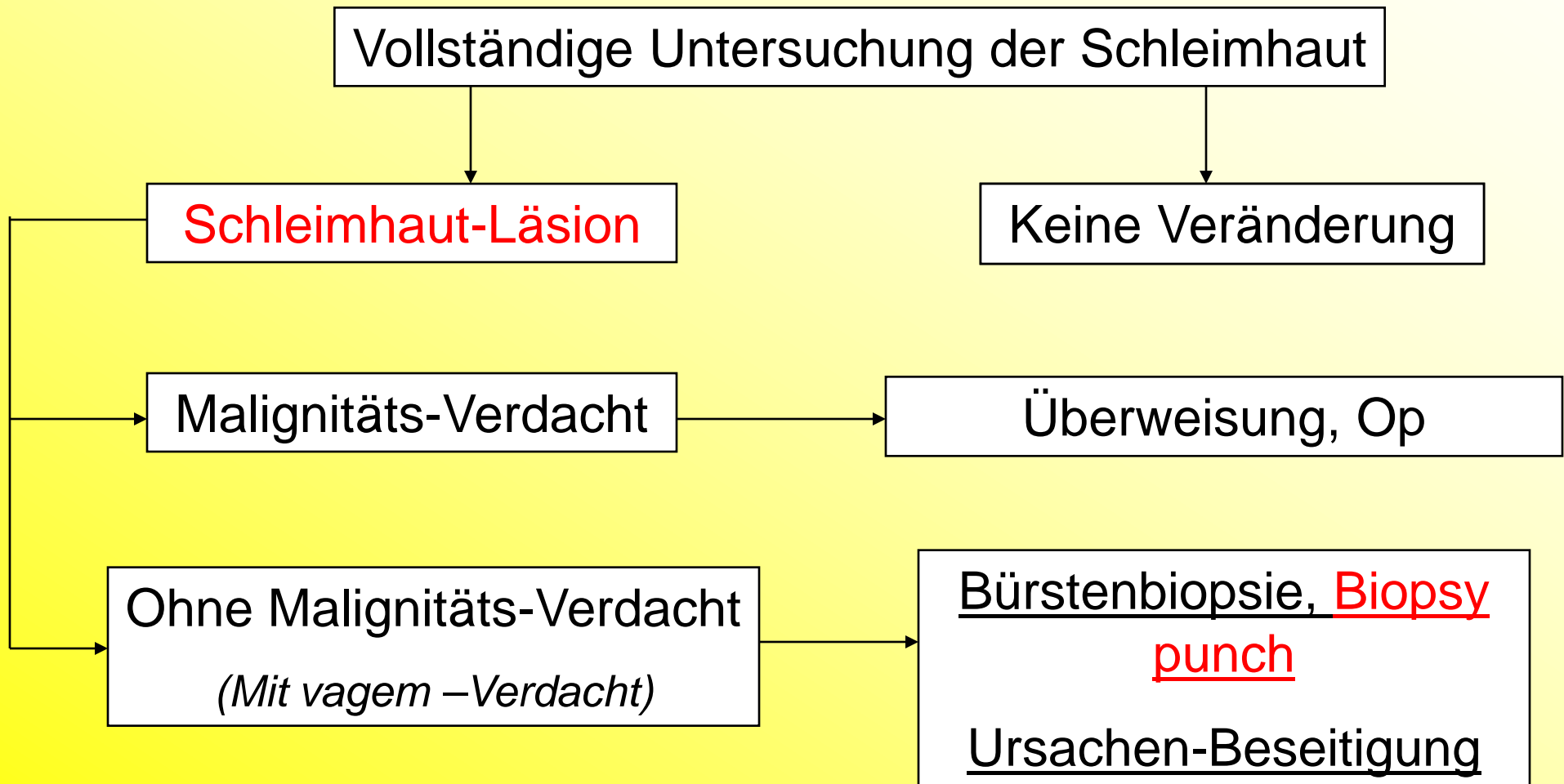
Malignitäts-Verdacht

Überweisung, Op

Ohne Malignitäts-Verdacht
(Mit vagem –Verdacht)

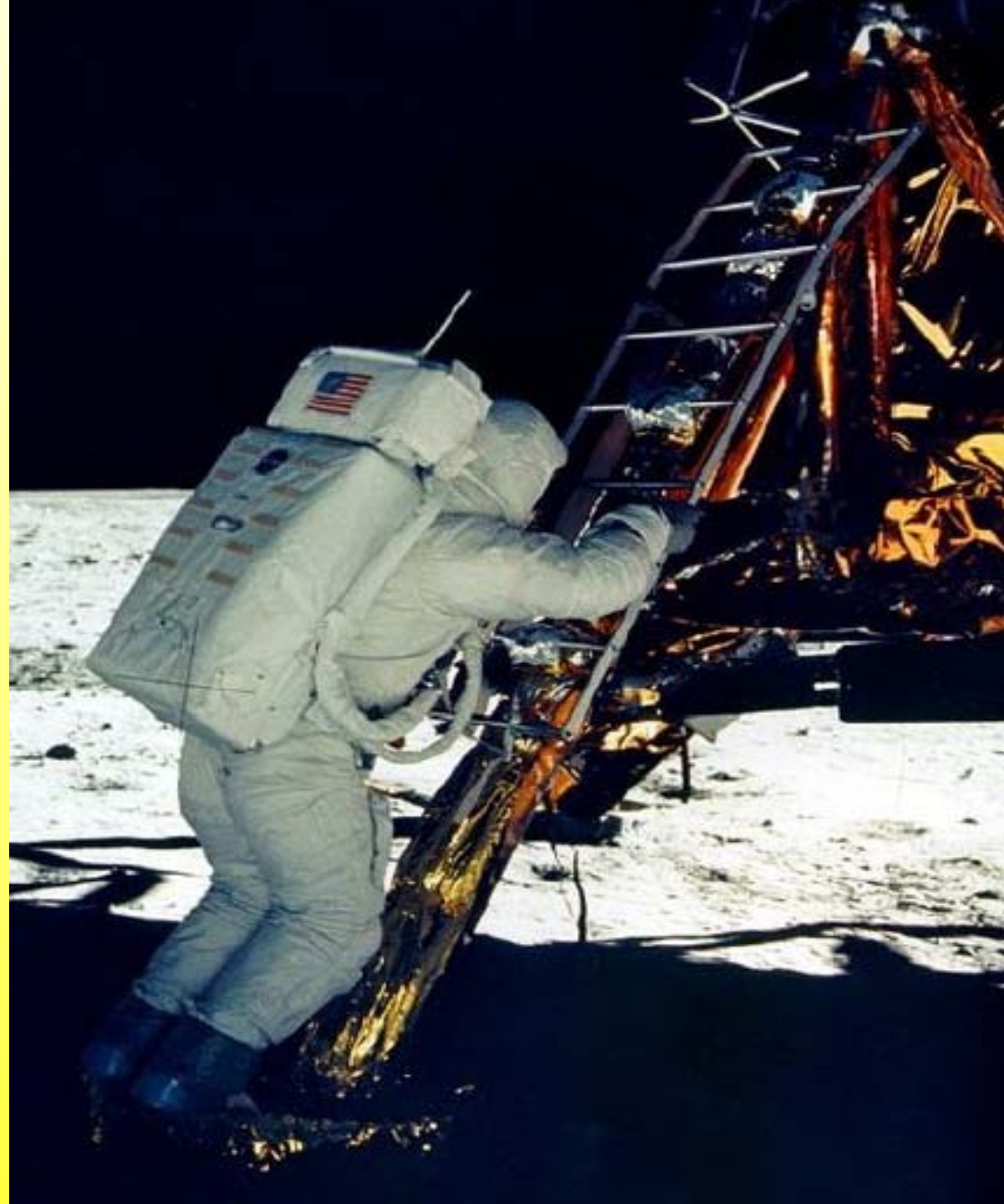
Bürstenbiopsie, **Biopsy**
punch

Ursachen-Beseitigung



Diagnostische DNA-Bildzytometrie in der Histo- und Zytopathologie

- Erhöht diagnostische Treffsicherheit
- Erlaubt Frühdiagnose von Krebs
- Erlaubt Malignität-Gradierung
- Erlaubt Rezidivvorhersage



Für die Pathologie

Überweisungsschein

06-2

Krankenkasse bzw. Kostenträger

Name, Vorname des Versicherten geb. am

Rassen-Nr. | Versicherten-Nr. | Status

Vertragsarzt-Nr. | VK gültig bis | Datum

Überweisungs-/Abrechnungsschein

Kurativ Präventiv bei belegärztlicher Behandlung Quartal

Unfall Unfallsorgen Datum der OP bei Leistungen nach Abschnitt 31.2 Geschlecht

Oberweisung an

Ausführung von Auftragsleistungen Konsiliaruntersuchung Mit-/Wiederbehandlung AU tag

Auftrag (bitte auch wichtige Befunde/Medikation angeben/Diagnose/Verdacht)

Diagnosen / ggf. Abrechnungsbegründungen

Tag	Mon.	Tag	Mon.

Vertragsarztstempel des arzt

Krankenkasse bzw. Kostenträger

Geb.-tr. | Geb.-pl. | noctu. | Sonstige | Unfall | Arbeitsunfall

Name, Vorname des Versicherten geb. am

Kassen-Nr. | Versicherten-Nr. | Status

Vertragsarzt-Nr. | VK gültig bis | Datum

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

auf Idem
auf Idem
auf Idem

6666

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer
-----------	--------------------------------------

BVG | Hilfs-mittel | Impf-stoff | Spr.-St. Bedarf | Begr.-Platz | Apotheken-Nummer / K.

Zuzahlung | Gesamt-Brutto

Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr. | Faktor | Taxe

Unterschrift des Arztes
Muster 16 (4.2002)

59478004

Name, Vorname des Verstorbenen		
geb. am		
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Vertragsart-Nr.	VK gültig bis	Datum

Untersuchungsauftrag

Befund-Nr.: _____
 Datum: _____
 Färbungen: _____
 (vom Pathologen auszufüllen)

Oberweisung:
 Krankenhaus:

Rechnung an Patient:
 Tel.-Nr./Pat. _____

Dezernatsnennschaft:
 Teil. Nachricht:
 Faxen:
 LDT:

Dr. med. Simon Savin
 Facharzt für Pathologie
 Postfach 2030 • 77610 Offenburg
 Poststr. 6 • 77652 Offenburg
 Telefon: (0781) 5 08 08
 Fax: (0781) 940 98 03
 E-mail: info@patho-offenburg.de
 www.patho-offenburg.de

Praxisstempel / Datum / Unterschrift

Frühere hist. Untersuchung: Befund-Nr. _____ Datum: _____

Material (Art u. Lok.):

Entnahmetechnik:

Probektzision Vollständige Entfernung / Fadenmarkierung

Totexzision Draining/Curettage

Unfalltag bei Trauma Treiben, herbeibringt aus _____ Fadenmarkierung bei _____ Uhr

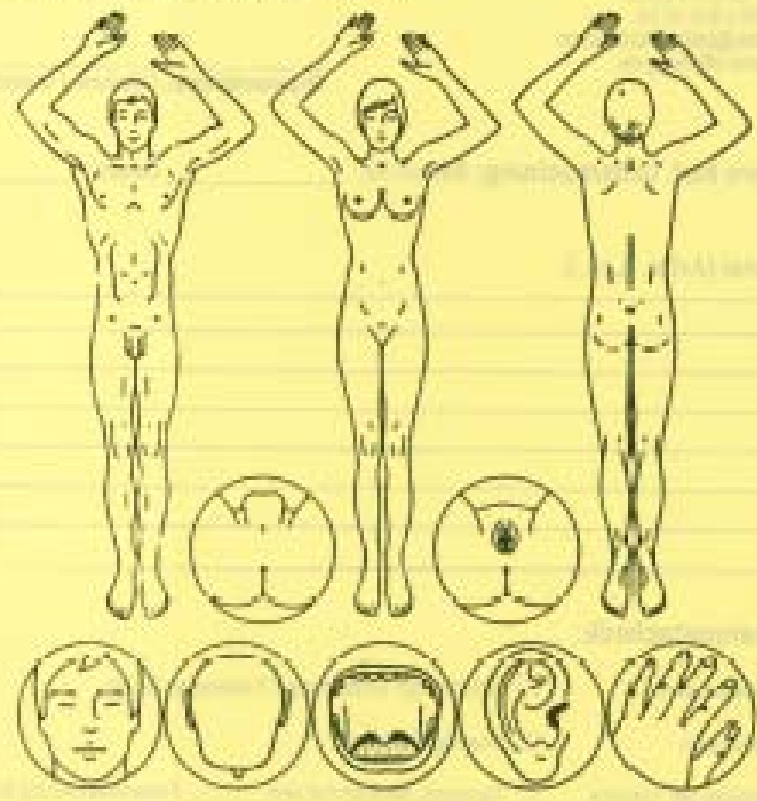
Untersuchungs-
Auftrag

UNTERSUCHUNGSGUT / LOKALISATION:

KLINISCHE ANGABEN / FRAGESTELLUNG:

KLINISCHER BEFUND:

(Bitte Sitz und Ausdehnung der Veränderung sowie Entnahmemessung des Gewebes angeben)



Bestellschein

Dr. med. Simon Savin
 Facharzt für Pathologie

Postfach 2030 • 77610 Offenburg
 Poststr.6 • 77652 Offenburg
 Telefon: (0781) 3 08 63
 Fax: (0781) 940 06 65
 E-mail: info@patho-offenburg.de

Eingang:

Ausgang:

Versandmaterial-Anforderung	Anzahl
Versandtüren frankiert	
Versandtüren unfrankiert	
Histologie	
Untersuchungsaufträge Histologie	
Biopsie-Röhrchen mit Formalin 6 ml	
Hüllen für Biopsie-Röhrchen	
Versandgefäße mit Formalin 25 ml	
Versandgefäße mit Formalin 50 ml	
Versandgefäße mit Formalin 100 ml	
Versandgefäße mit Formalin 250 ml	
Versandgefäße mit Formalin 500 ml / 1.000 ml	
Biopsy-Punch Größe 3, 4, 5, 6, 7, 8 mm	
Cytologie	
Untersuchungsaufträge Cytologie	
Wattestäbchen (Cytologie)	
Objekträger (Cytologie)	
Objekträgermappen à 2 Fächer	
Objekträgermappen à 6 Fächer (nur zur Abholung)	
Objekträgermappen à 10 Fächer (nur für Versand)	
Versandgefäße mit 2% Carbowax für Urin 50 ml	
Versandgefäße mit 2% Carbowax für Punktate 14 ml	
Dünnschichtgefäße + Bürsten	
Material für Prostatastanzen	

Stempel, Unterschrift, Datum:



Haben Sie noch Fragen?