

# Maligne odontogene Tumoren

## Klassifikation

Die WHO unterscheidet in ihrer Klassifikation von 2005 zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren. Die malignen Tumoren werden in odontogene Karzinome und Sarkome unterteilt (■ **Tab. 1**). Zu den odontogenen Karzinomen wird auch das metastasierende Ameloblastom gerechnet, das sich von den übrigen odontogenen Karzinomen dadurch unterscheidet, dass hier der Verlauf bzw. der Nachweis einer Metastase über die Diagnose entscheidet und nicht die Morphologie, da histologisch kein Unterschied zwischen einem malignen Ameloblastom und einem solide-multizystischen Ameloblastom besteht [37]. Alle anderen Karzinome sind gemäß den üblichen Kriterien in der Pathologie (Atypien, Mitosen, Invasion)

histologisch als maligne Tumoren identifizierbar. Dazu gehören das ameloblastische Karzinom (entweder primär entstanden oder auf dem Boden eines Ameloblastoms: sekundär, dedifferenziert), intraossäre Karzinome (solider Typ oder auf dem Boden eines keratozystischen odontogenen Tumors/Keratozyste bzw. odontogener Zysten), das hellzellige odontogene Karzinom und das Schattenzell- oder geisterzellhaltige odontogene Karzinom.

Die wesentlich selteneren odontogenen Sarkome umfassen das ameloblastische Fibrosarkom und das ameloblastische Fibrodentino- und Fibroodontosarkom. Bisher werden odontogene Karzinosarkome von der WHO als eigenständige Entität nicht akzeptiert, obwohl mehrere Einzelfallberichte vorliegen [16]. Auch bei den malignen odontogenen Tumoren spielt die Immunhistochemie keine differenzialdiagnostisch entscheidende Rolle. Die gesteigerte Expression von Proliferationsmarkern kann möglicherweise als zusätzliches Argument für den aggressiven Charakter einer Läsion verwendet werden [2, 26, 36].

## Odontogene Karzinome

### Metastasierendes Ameloblastom

In ihrer neuen Klassifikation löst die WHO den problematischen Begriff des malignen Ameloblastoms durch den des metastasierenden Ameloblastoms (MA) ab. Diese Änderung war überfällig, da die alte Terminologie immer wieder zu Missverständnissen führte, weil sich der Tu-

mor histologisch nicht von einem soliden multizystischen Ameloblastom (SMA) unterscheidet. Die Diagnose kann nur retrospektiv nach erfolgter Metastasierung gestellt werden, morphologische oder radiologische Kriterien gibt es nicht [37].

Metastasierende Ameloblastome sind sehr selten. Bisher sind knapp 70 Fälle publiziert worden. Fast alle Altersgruppen sind betroffen, wobei das Durchschnittsalter bei einer Altersverteilung von 5 bis 74 Jahren etwa 34 Jahre beträgt. Männer sind – wie beim SMA – etwas häufiger betroffen als Frauen [35].

Die Gründe für die hämatogen und lymphogen erfolgende Metastasierung sind unklar. Eine Aspiration von Tumormaterial als Ursache für Lungenmetastasen erscheint unwahrscheinlich, da kaum endobronchiale Tumorabsiedelungen gefunden werden und die Metastasen meist multinodulär in beiden Lungen vorkommen [28]. Eine Reihe von Faktoren scheinen jedoch eine Metastasierung zu begünstigen. Hierzu gehören nach Henderson et al. [21] ein ausgedehnter Lokalbefund, ein lange bestehender Primärtumor, zahlreiche chirurgische Interventionen und mehrere Rezidive. Die meisten Metastasen werden in der Lunge gefunden, gefolgt von Metastasen in Knochen, Lymphknoten, Leber und Gehirn sowie zahlreiche andere Lokalisationen [35]. Häufig treten die Metastasen über 10 Jahre nach Stellung der Primärdiagnose auf [28]. Aus diesem Grund befürworten zahlreiche

Tab. 1 Odontogene Karzinome und odontogene Sarkome	
Klassifikation	ICD-O Code
Metastasierendes Ameloblastom	9310/3
Ameloblastisches Karzinom	9270/3
Primäres intraossäres Karzinom	9270/3
Hellzelliges odontogenes Karzinom	9341/3
Geisterzellhaltiges odontogenes Karzinom	9302/3
Ameloblastisches Fibrosarkom	9330/3
Ameloblastisches Fibrodentinosarkom	9290/3
Ameloblastisches Fibroodontosarkom	9290/3

**Widmung.** Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Remagen zu seinem 80. Geburtstag gewidmet.

G. Jundt · P.A. Reichart

### Maligne odontogene Tumoren

#### Zusammenfassung

Maligne odontogene Tumoren sind extrem selten. Analog zu den benignen Varianten wird deshalb zwischen malignen epithelialen odontogenen Tumoren, den odontogenen Karzinomen und den noch selteneren malignen mesenchymalen Tumoren, den odontogenen Sarkomen unterschieden. Odontogene Karzinosarkome werden bisher von der WHO nicht als eigenständige Entität anerkannt. Zu den odontogenen Karzinomen gehört das ameloblastische Karzinom, das primäre intraossäre Karzinom, das hellzellige odontogene Karzinom, das geisterzellhaltige odontogene Karzinom und als Sonderfall das metastasierende Ameloblastom. Die odontogenen Sarkome umfassen das ameloblastische Fibrosarkom und das ameloblastische Fibrodentino- und Fibroodontosarkom. Das metastasierende Ameloblastom kann nur an seinen Metastasen diagnosti-

ziert werden. Alle anderen malignen Tumoren weisen eindeutige zelluläre Atypien, ein invasives Wachstum und vermehrt Mitosen auf. Während die odontogenen Sarkome ein niedriges Metastasierungspotenzial zeigen, besitzen odontogene Karzinome, besonders das ameloblastische Karzinom (AmCa) und das odontogene Schattenzellkarzinom (OGCC) sowie das primäre intraossäre Karzinom (PIOC), eine mäßige bis schlechte Prognose mit Überlebensraten nach 5 (AmCa; OGCC) bzw. 3 Jahren (PIOC) von etwa 70% bzw. 37%. Die Behandlung der Karzinome muss deshalb radikal und gegebenenfalls multimodal erfolgen.

#### Schlüsselwörter

Odontogenes Karzinom · Odontogenes Sarkom · Metastasierendes Ameloblastom · Ameloblastische Karzinom · Ameloblastisches Fibrosarkom

### Malignant odontogenic tumors

#### Abstract

Malignant odontogenic tumors are extremely rare. As with benign odontogenic tumors, malignant epithelial odontogenic tumors or odontogenic carcinomas are distinguished from the even rarer mesenchymal ones, the odontogenic sarcomas. The existence of odontogenic carcinosarcomas is not yet acknowledged by the World Health Organization. Odontogenic carcinomas comprise ameloblastic carcinoma (AmCa), primary intraosseous carcinoma (PIOC), clear cell odontogenic carcinoma, odontogenic ghost cell carcinoma (OGCC), and the special case of metastasizing ameloblastoma. Odontogenic sarcomas consist of ameloblastic fibrosarcoma and ameloblastic fibrodentinosarcoma and fibroodontosarcoma. Whereas metasta-

sizing ameloblastoma can be diagnosed only after having metastasized, all other malignant odontogenic tumors present with atypia, increased cellularity and mitoses, and invasion. Odontogenic sarcomas are regarded as low-grade tumors that rarely metastasize. Odontogenic carcinomas, however, especially AmCa, OGCC, and PIOC, are more aggressive, with a 5-year survival rate of about 70% for AmCa and OGCC and a 3-year survival rate of about 37% for PIOC. Radical surgery, eventually in combination with radiotherapy, is the treatment of choice.

#### Keywords

Odontogenic carcinoma · Odontogenic sarcoma · Metastasizing ameloblastoma · Ameloblastic carcinoma · Ameloblastic fibrosarcoma

Autoren eine sehr lange Nachbeobachtungszeit. Die Behandlung besteht in der Resektion der Metastasen.

### Ameloblastisches Karzinom

Das ameloblastische Karzinom (AmCa) besitzt die histologischen Charakteristika eines Ameloblastoms und zugleich zelluläre Malignitätskriterien wie Kernpleomorphie und -hyperchromasie sowie eine erhöhte Mitoserate [37].

Ameloblastische Karzinome sind noch etwas seltener als metastasierende Ameloblastome. Sie kommen in nahezu allen Altersgruppen (4–75 Jahre) vor, wobei ältere Patienten überwiegen. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. In China und Afrika scheint das AC häufiger vorzukommen als in Nordamerika oder Europa [25].

Ätiologie und Pathogenese sind unklar. In durchflusszytometrischen Untersuchungen sind ameloblastische Karzinome im Gegensatz zu Ameloblastomen häufiger DNA-aneuploid [31]. CGH-Untersuchungen ergaben Zugewinne auf Chromosom 5q13. LOH-Untersuchungen von Tumorsuppressorgenen (1p, 3p, 9p, 10q und 17p) ließen jedoch keine Unterschiede zwischen SMA und AmCa erkennen [32]. DNA-Mikroarray-Untersuchungen zeigten Genexpressionsdifferenzen zwischen AmCa und gutartigen odontogenen Tumoren oder der normalen Gaumenschleimhaut vor allem in solchen Genen, die für die Transkription, die Translation, Signaltransduktionen, die Zellzyklusregulation und die Differenzierung verantwortlich sind [8, 9]. Kürzlich konnte in einem AmCa eine Hypermethylierung des *p16*-Gens nachgewiesen werden, die im benachbarten präexistierenden Ameloblastom nicht vorhanden war [1]. Außerdem ist in AmCa eine höhere Proliferationsrate (PCNA und Ki67/MIB1) als in Ameloblastomen festgestellt worden. Ob diese Befunde in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zum Ameloblastom verwendbar sind, lässt sich aufgrund der wenigen untersuchten Fälle noch nicht entscheiden.

Man unterscheidet die wesentlich häufigeren primären von den sehr seltenen sekundären ameloblastischen Karzinomen. Letztere sind auf dem Boden eines

noch histologisch im Tumor nachweisbaren SMA entstanden. Periphere sekundäre ameloblastische Karzinome sind Raritäten.

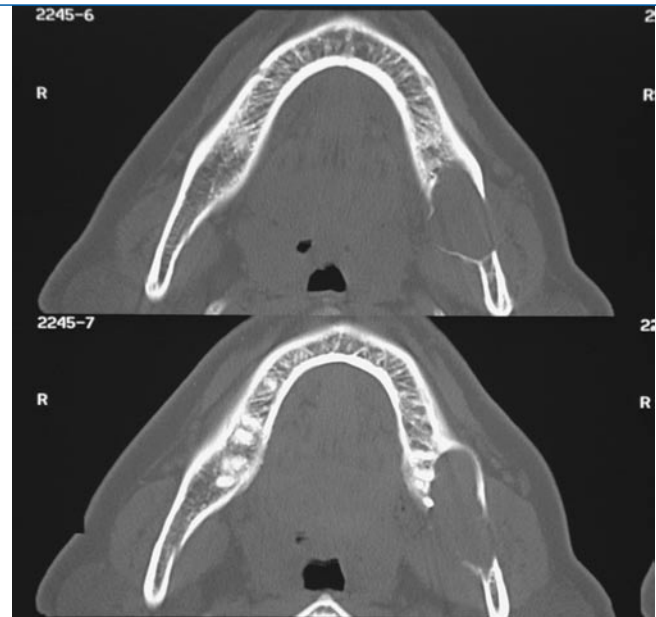
Bis heute sind 51 Fälle von AmCa publiziert worden [2, 20]. Die Tumoren werden zwischen dem 7. und dem 84. Lebensjahr beobachtet. Die Hälfte der Patienten ist älter als 60 Jahre. Etwa 2/3 der Betroffenen sind Männer, wobei diese bei Diagnosestellung meist 5 Jahre älter sind als Frauen. Die Mehrzahl der Tumoren ist in den posterioren Unterkieferabschnitten lokalisiert, die Maxilla ist in etwa 1/3 der Fälle befallen ebenfalls meist posterior, gelegentlich unter Beteiligung des Sinus maxillaris [2, 20]. Sie machen sich meist über – gelegentlich schnell zunehmende – Schwellungen und Schmerzen (auch Zahnschmerzen) und Parästhesien bemerkbar und unterscheiden sich dadurch klinisch vom benignen SMA. Gelegentlich treten Blutungen oder Ulzerationen auf.

Radiologisch sieht man uni- oder multilokuläre Osteolysen, die in etwa der Hälfte der Fälle unscharf begrenzt sind. Osteodestruktionen mit Kortikalisdurchbruch, manchmal mit Weichteilbeteiligung können ebenfalls beobachtet werden (■ **Abb. 1**). Diese sind am besten in Schnittbilduntersuchungen (CT, MRT) erkennbar.

### Histopathologie und Differenzialdiagnosen

Histomorphologisch zeigt das AmCa ein Muster, das zumindest Ähnlichkeiten mit dem Aufbau eines benignen SMA hat (primäres AmCa) (■ **Abb. 2 a, b**). Ist ein

**Abb. 1** ▶ Ameloblastisches Karzinom: Relativ scharf begrenzte Osteolyse im linksseitigen Unterkieferwinkel mit fokaler Destruktion sowohl der lingualen als auch der bukkalen Kortikalis



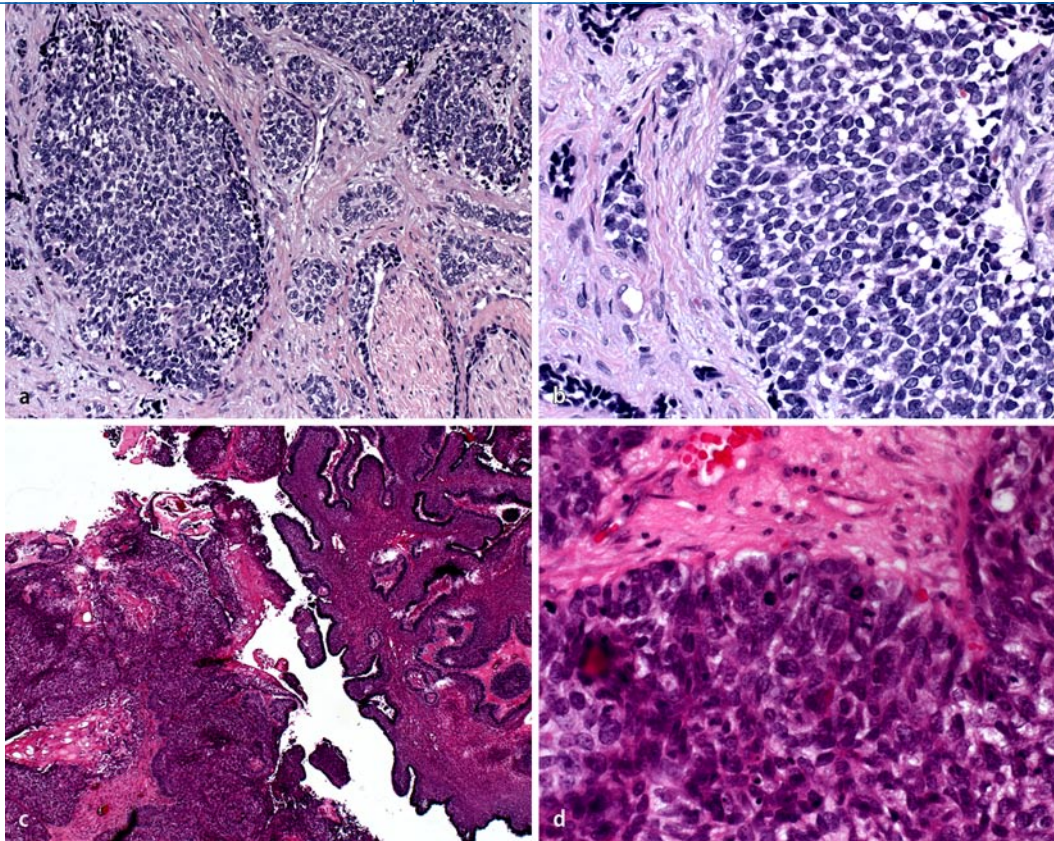
klassisches SAM noch erkennbar, wird der Tumor als sekundäres AmCa bezeichnet (■ **Abb. 2 c, d**). Man sieht abschnittsweise Epithelnester mit palisadenartig angeordneten, hochprismatischen peripheren Tumorzellen, zum Teil infranukleäre Vakuolen mit Verschiebung der Kerne zum Zentrum, das nur gelegentlich, ähnlich wie das Schmelzorgan, sternförmig aufgelockert ist. Follikuläre und plexiforme, gelegentlich auch basaloide Wachstumsmuster sind erkennbar. Zystische, pseudoglanduläre Hohlräume können auftreten. Undifferenzierte Anteile können das Bild jedoch so dominieren, dass der Charakter eines ameloblastischen Tumors in diesen Arealen nicht mehr erkennbar ist. Zellen mit hellem Zytoplasma („clear cells“) und Nekrosen kommen ebenfalls vor. Immer sind jedoch atypische Kerne, eine

verschobene Kern-Plasma-Relation und vermehrt Mitosen zu finden, letztere oft in hyperzellulären Abschnitten [20, 37]. Differenzialdiagnostisch müssen vor allem das benigne SMA (allenfalls geringe Atypien, kaum Mitosen), primäre intraossäre Karzinome (eindeutige Plattenepithelkarzinome), das hellzellige odontogene Karzinom (Überwiegen heller Zellen, keine oder nur fokale Ameloblastomarchitektur) und Metastasen (keine Ameloblastomarchitektur) abgegrenzt werden.

Zur Therapie und Prognose können wegen der Seltenheit der Fälle keine sicheren Aussagen gemacht werden. Die Tumoren verhalten sich jedoch aggressiv und neigen zu Rezidiven. Eine frühzeitige komplette Resektion sicher im Gesunden ist Heilungsvoraussetzung. Mehrfache Rezidive und das Vorkommen von Klarzel-

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 2** ◀ **a, b** Primärer Typ des ameloblastischen Karzinoms: **a** Follikulär angeordnete Tumorzellnester mit noch angelegter peripherer Palisadenstellung der Tumorzellen und vorwiegend basaloiden hyperchromatischen Kernen. Perineuralscheideninfiltration (rechts unten) (HE-Färbung, Vergr. 1:200). **b** Basaloide Tumorzellen. Abschnittsweise ist eine periphere Palisadenstellung noch erkennbar, ebenso angedeutet subnukleäre Vakuolen (HE-Färbung, Vergr. 1:400). **c, d** Sekundärer Typ des ameloblastischen Karzinoms: **c** Während in der rechten Bildhälfte noch Reste eines vorwiegend plexiformen Ameloblastoms erkennbar sind, sieht man links den Übergang in die ungeordneten Verbände eines ameloblastischen Karzinoms mit nur noch angedeuteter (unten Mitte) Palisadenstellung der peripheren Zellen (HE-Färbung, Vergr. 1:50). **d** Die atypischen Tumorzellverbände zeigen neben pleomorphen Kernen vermehrt Mitosen (mittleres Bild-drittel) (HE-Färbung, Vergr. 1:400)

len zeigen eine ungünstige Prognose an. Etwa ein Drittel der Patienten stirbt an seinem Tumor [2]. Die meisten Langzeitüberlebenden waren nach maximal 2 Rezidiven tumorfrei. Metastasen – v. a. in die Lunge – kommen in einem Drittel der Fälle vor [37]. Bestrahlungen sind wenig effektiv [20].

### Primäres intraossäres Karzinom

Das primäre intraossäre Karzinom (PIOC) ist ein zentral im Kiefer entstandenes Plattenepithelkarzinom, das sich von odontogenen Epithelresten ableitet. Unterschieden werden ein solider Typ des PIOCs, ein intraossäres Karzinom in Verbindung mit einem keratozystischen odontogenen Tumor (KOT) und ein intraossäres Karzinom auf dem Boden einer odontogenen Zyste [19].

Da in den Publikationen nicht immer erkennbar ist, zu welcher der 3 Subtypen der jeweilige Fall gerechnet werden muss, sind keine genauen Angaben zur relativen Häufigkeit, Alters- und Geschlechterverteilung möglich. Nach der Zusammenstellung von Reichart u. Philipsen [35] sind 29 Fälle gut dokumentierter solider

und 51 Fälle auf dem Boden einer odontogenen Zyste entstandene PIOCs publiziert, während nur 14 Fälle in Zusammenhang mit einem KOT standen [35]. Seither sind nur 6 Fälle hinzugekommen [12]. Die Patienten sind meist über 50 Jahre alt, wobei auch Fälle bei Kindern beschrieben sind (Altersverteilung 4–90 Jahre). Männern sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Ätiologie und Pathogenese sind unklar, Rauchen und Alkohol sind keine prädisponierenden Faktoren. Die (posteriore) Mandibula ist wesentlich häufiger betroffen als die Maxilla [19, 35].

Oft sind die Tumoren klinisch stumm und werden zufällig entdeckt. Mit zunehmender Größe entwickeln sich Schwellungen, Schmerzen, Zahnlockerungen und Parästhesien vor allem der Unterlippe [19, 35].

Radiologisch sieht man irregulär begrenzte, oft unilokuläre Osteolysen, die jedoch initial das Bild einer odontogenen Zyste imitieren können (▣ Abb. 3 a). Erst im weiteren Verlauf treten Destruktionen mit Kortikalisdurchbruch auf.

Das histologische Bild entspricht einem verhornenden oder nichtverhornenden Plattenepithelkarzinom ohne weitere Be-

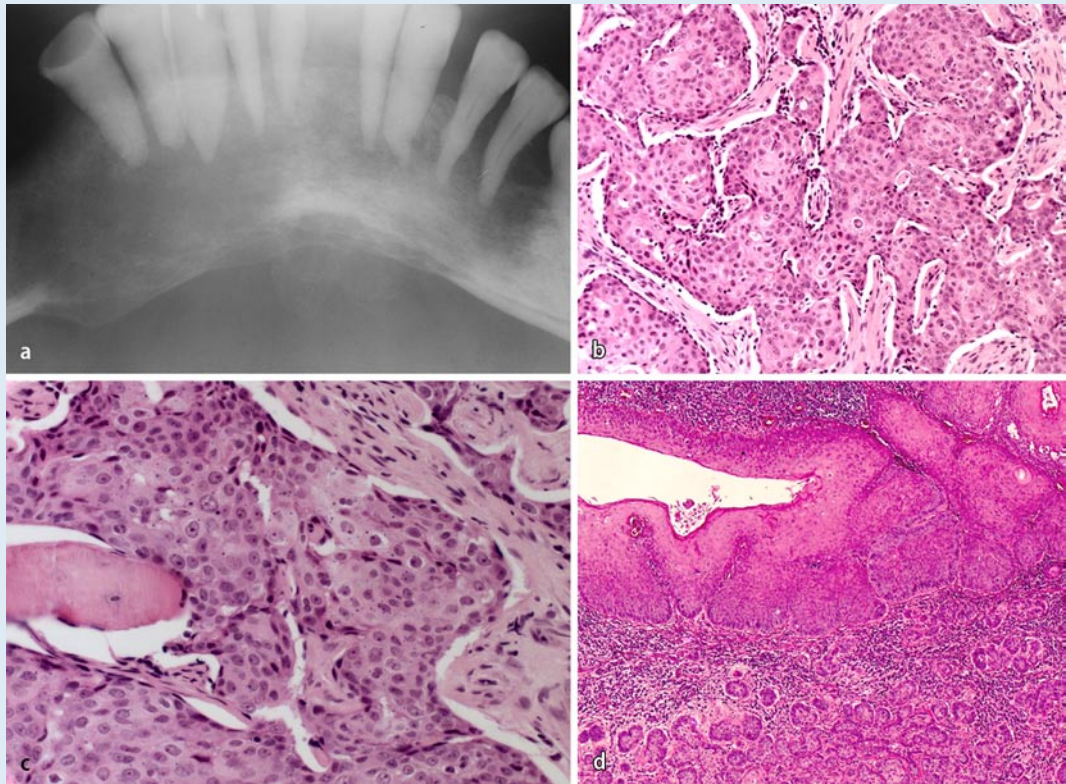
sonderheiten. Ist das PIOC auf dem Boden einer odontogenen Zyste entstanden, lässt sich der Zystencharakter leicht nachvollziehen, wobei nach Resten der odontogenen Zyste oft gesucht werden muss (▣ Abb. 3 d). Teile des Epithels können nur dysplastische Veränderungen zeigen (▣ Abb. 3 b, c). Differenzialdiagnostisch müssen Metastasen und übergreifende Mundschleimhautkarzinome ausgeschlossen werden. Die Prognose ist mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 37,8% eher ungünstig [40]. Deshalb sollten PIOCs möglichst frühzeitig radikal operiert und eine Neck-Dissektion sowie eine Radiotherapie angeschlossen werden [42].

### Klarzelliges odontogenes Karzinom

Das hellzellige oder klarzellige odontogene Karzinom (HOCa) besteht aus teils zytoplasmareichen polygonalen hellen oder vakuolisierten Zellen, die in Nestern oder Strängen angeordnet sind. Eine periphere Palisadierung kann vorkommen.

Der Tumor wurde in der zweiten Auflage der WHO-Klassifikation noch als gutartig angesehen. Sein aggressiver Ver-





**Abb. 3 ▲** Primäres intraossäres Karzinom. **a** Radiologisch erkennt man eine ausgedehnte Osteolysezone im Frontzahnbereich mit Destruktion der Kortikalis und flauen extraossären lingual gelegenen Verkalkungen (*Bildmitte*). **b** Histologisch sieht man Verbände atypischen Plattenepithels mit deutlicher Zell- und Kernpolymorphie. Der Befund ist von der Metastase eines Plattenepithelkarzinoms nicht zu unterscheiden (HE-Färbung, Vergr. 1:200). **c** Atypische Tumorzellverbände mit Destruktion des Kieferknochens unter Einschluss ortsständiger Knochenrabekel (*Mitte links*) (HE-Färbung, Vergr. 1:400). **d** Intraossäres Karzinom auf dem Boden einer odontogenen Zyste: Während die obere Hälfte noch Anteile einer odontogenen Zyste zeigt, deren Epithel teilweise verbreitert, teilweise jedoch bereits dysplastisch verändert ist, sieht man in der rechten und unteren Bildhälfte den Übergang in ein infiltrierend wachsendes Plattenepithelkarzinom. Aufgrund der entzündlichen Überlagerung lässt sich nicht mehr identifizieren, ob sich der Befund auf dem Boden eines keratozystischen odontogenen Tumors oder einer anderen odontogenen Zyste gebildet hat (HE-Färbung, Vergr. 1:50)

lauf, seine Rezidivneigung und sein Metastasierungspotenzial haben dazu geführt, ihn in der neuen WHO-Klassifikation den odontogenen Karzinomen zuzurechnen [5].

Der Tumor ist sehr selten, sodass verlässliche Daten zur relativen Häufigkeit und Altersverteilung fehlen. Er kommt zwischen dem 14. und 89. Lebensjahr vor, allerdings wurden bisher nur Einzelfälle vor dem 40. Lebensjahr beschrieben. Das Durchschnittsalter liegt bei 55–60 Jahren. Im Gegensatz zu anderen odontogenen Karzinomen sind Frauen häufiger als Männer betroffen (3,5:1).

Wahrscheinlich leitet sich das HOCa von Resten der Zahnleiste oder Malassez-Zellnestern ab.

Über 80% der HOCas treten in der Mandibula auf, meist in den posterioren

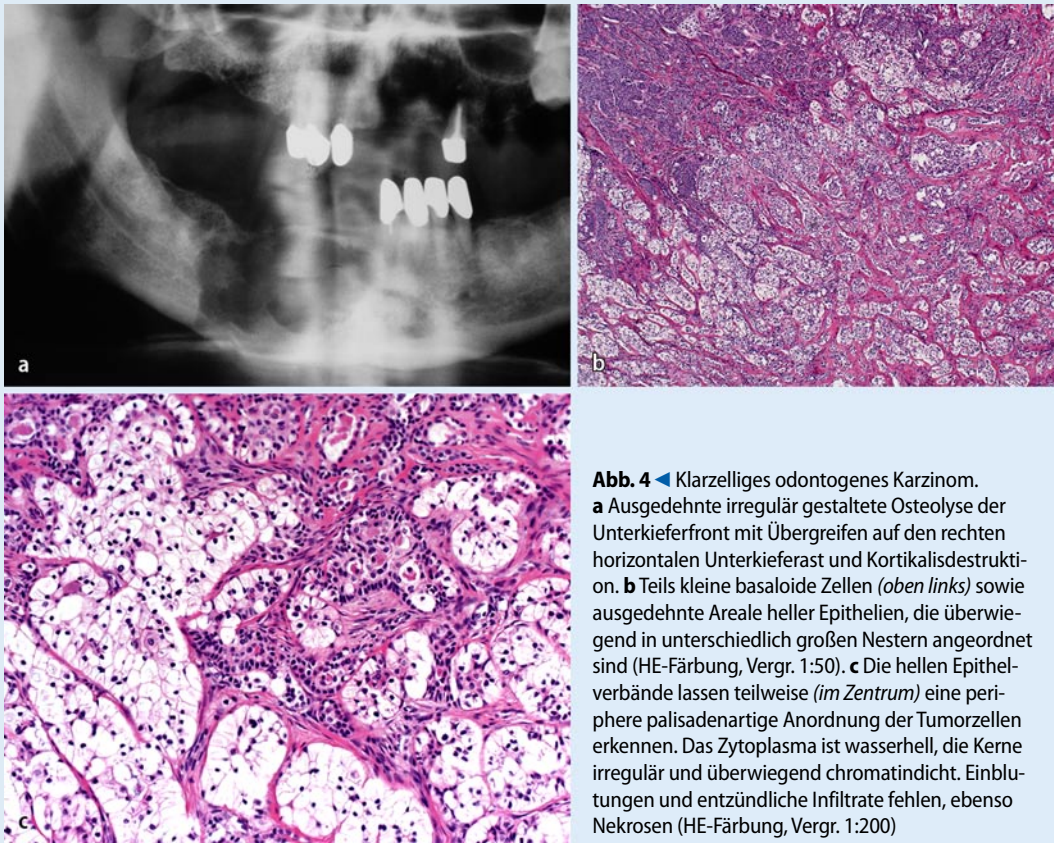
zahntragenden Abschnitten [17]. Die klinischen Symptome sind eher gering und bestehen in Schwellungen und Zahnlockerungen, Schmerzen sind die Ausnahme.

### Diagnose und Therapie

Radiologisch erkennt man expansive, unscharf begrenzte, teils destruktive Osteolysen sowie Wurzelspitzenresorptionen (**Abb. 4 a**). Der Tumor kann die Kortikalis durchbrechen und die Weichteile infiltrieren [3, 18].

Histologisch sieht man polygonale, mittelgroße Zellen mit hellem, teils vakuolisiertem, gelegentlich leicht eosinophilem Zytoplasma. Die Zellen sind in Gruppen angeordnet, die von einem mäßig zellreichen Bindegewebe umgeben wer-

den. Daneben kommen dunklere, basaloide Zellen vor. Eine Palisadierung wie beim Ameloblastom ist ebenfalls abschnittsweise sichtbar (**Abb. 4 b, c**). Eine wesentliche Zellpleomorphie oder eine hohe Mitoserate sind nur selten zu beobachten, ebenso Nekrosen [5]. Im Gegensatz zu einer differenzialdiagnostisch auszuschließenden Metastase eines Nierenzellkarzinoms fehlen Einblutungen oder entzündliche Infiltrate. Eine weitere Differenzialdiagnose betrifft das Mukoepitheloidkarzinom, das selten auch primär intraossär vorkommen kann (epidermoide Differenzierung, Schleimbildung), aber auch hellzellige Melanometastasen (positiv für Melan A, Tyrosinase und HMB-45). Die Tumoren sind Zytokeratin-positiv, können aber auch in ge-



**Abb. 4** ◀ Klarzelliges odontogenes Karzinom.  
**a** Ausgedehnte irregulär gestaltete Osteolyse der Unterkieferfront mit Übergreifen auf den rechten horizontalen Unterkieferast und Kortikalisdestruktion. **b** Teils kleine basaloide Zellen (*oben links*) sowie ausgedehnte Areale heller Epithelien, die überwiegend in unterschiedlich großen Nestern angeordnet sind (HE-Färbung, Vergr. 1:50). **c** Die hellen Epithelverbände lassen teilweise (*im Zentrum*) eine periphere palisadenartige Anordnung der Tumorzellen erkennen. Das Zytoplasma ist wasserhell, die Kerne irregulär und überwiegend chromatin dicht. Einblutungen und entzündliche Infiltrate fehlen, ebenso Nekrosen (HE-Färbung, Vergr. 1:200)

ringem Maße S-100-Protein exprimieren [35].

HOCas sind in der Durchflusszytometrie DNA-polyploid. Mittels CGH lassen sich Zugewinne (Chromosom 14q, 19 und 20) sowie Verluste (Chromosom 6 und 9) dokumentieren [4, 7]. Vergleichende DNA-Mikroarray-Untersuchungen von HOCas und normaler Mundschleimhaut zeigten Expressionsunterschiede vor allem bei Transkriptions-, Signaltransduktions-, Zellzyklusregulations-, Apoptose- und Differenzierungsassoziierten Genen [10].

Die Therapie besteht in der kompletten Resektion sicher im Gesunden. Nur so lassen sich Rezidive und die mit ihnen verbundene Metastasierungsneigung in regionale Lymphknoten vermeiden. Primäre Lymphknotenmetastasen sind zwar selten, eine initiale Neck-Dissektion sollte aber erwogen werden, da bisher nur wenige Erfahrungen mit der Langzeitprognose dieser Tumoren vorliegen und bisher bei 25% der Patienten im Verlauf Lymphknotenmetastasen aufgetreten sind. Gleiche Überlegungen gelten für eine zusätzliche Strahlentherapie bei ausgedehnten Tumoren und unsicheren Tumorgrenzen.

Sechs Patienten sind bisher an ihrem Tumor verstorben [17].

### Odontogenes schattenzellhaltiges Karzinom

Unter dem odontogenen schattenzelligen oder schattenzellhaltigen Karzinom (synonym: odontogenes geisterzellhaltiges Karzinom/OGCC) versteht die WHO einen malignen Tumor, der Eigenschaften des kalzifizierenden zystischen odontogenen Tumors (vormals: kalzifizierende odontogene Zyste; CCOT) aufweist [39]. Bis 2007 sind 25 Fälle publiziert worden [38]. Das OGCC betrifft männliche Patienten 4-mal häufiger als Frauen. 15 der 25 Fälle wurden bei Asiaten beobachtet. Der Tumor zeigt eine breite Altersverteilung (13–72 Jahre), das Durchschnittsalter beträgt 38,7 Jahre. 18 der von Sun zusammengefassten 25 Fälle traten im Oberkiefer auf, in ähnlicher Lokalisation wie der CCOT.

Ätiologie und Pathogenese sind unklar, ein Zusammenhang mit dem CCOT ist aber wahrscheinlich, obwohl dieser keine Geschlechtsbevorzugung aufweist

und gleich häufig in Maxilla und Mandibula vorkommt. Oft ist das Karzinom in engem Kontakt mit einem gleichzeitig bestehenden CCOT oder seiner soliden Variante, dem dentinogenen schattenzellhaltigen Tumor (DGCT). Übergänge eines DGCT in ein OGCC sind beschrieben [33]. Die klinischen Symptome bestehen meist in einer oft schmerzhaften Auftreibung des Kiefers und Parästhesien. Radiologisch können sich die Tumoren gelegentlich rein osteolytisch oder häufiger mit irregulären Verkalkungen präsentieren (■ **Abb. 5 a**). Ihre Begrenzung ist unscharf. Osteodestruktionen kommen vor und betreffen meist den Sinus maxillaris mit Übergreifen auf die Nase und/oder die Orbita. Wurzelresorptionen, Zahnverlagerungen und gelegentlich impaktierte Zähne sind beschrieben [14, 38].

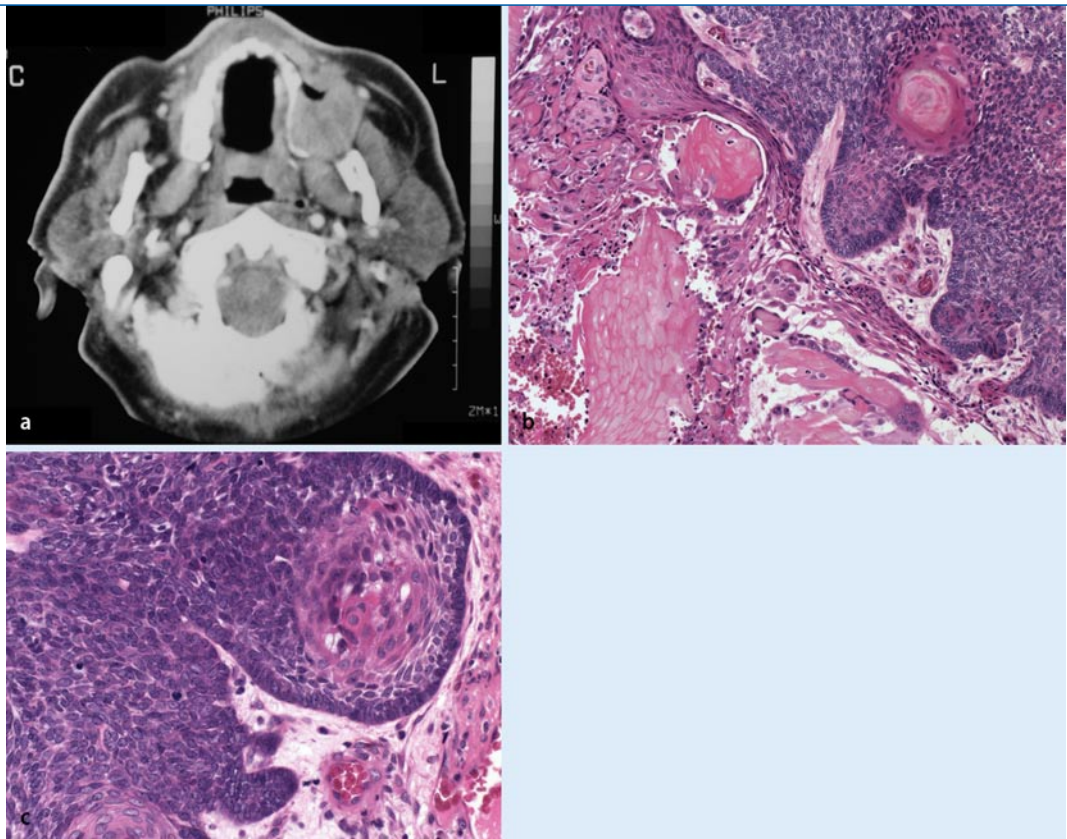
Das histologische Bild ist durch das Nebeneinander eines malignen epithelialen Tumors mit klassischen Anteilen eines CCOT gekennzeichnet [39]. Die maligne Tumorkomponente besteht aus Nestern atypischer, kleiner, basaloider Zellen, die dunkle Kerne besitzen sowie größere Zellen mit vesikulären Ker-



**Abb. 5 ▶** Odontogenes schattenzellhaltiges Karzinom. **a** Im Oberkiefer links sieht man eine ausgedehnte Destruktion des linken Oberkieferalveolarfortsatzes mit Einbruch in die bukkalen Weichteile.

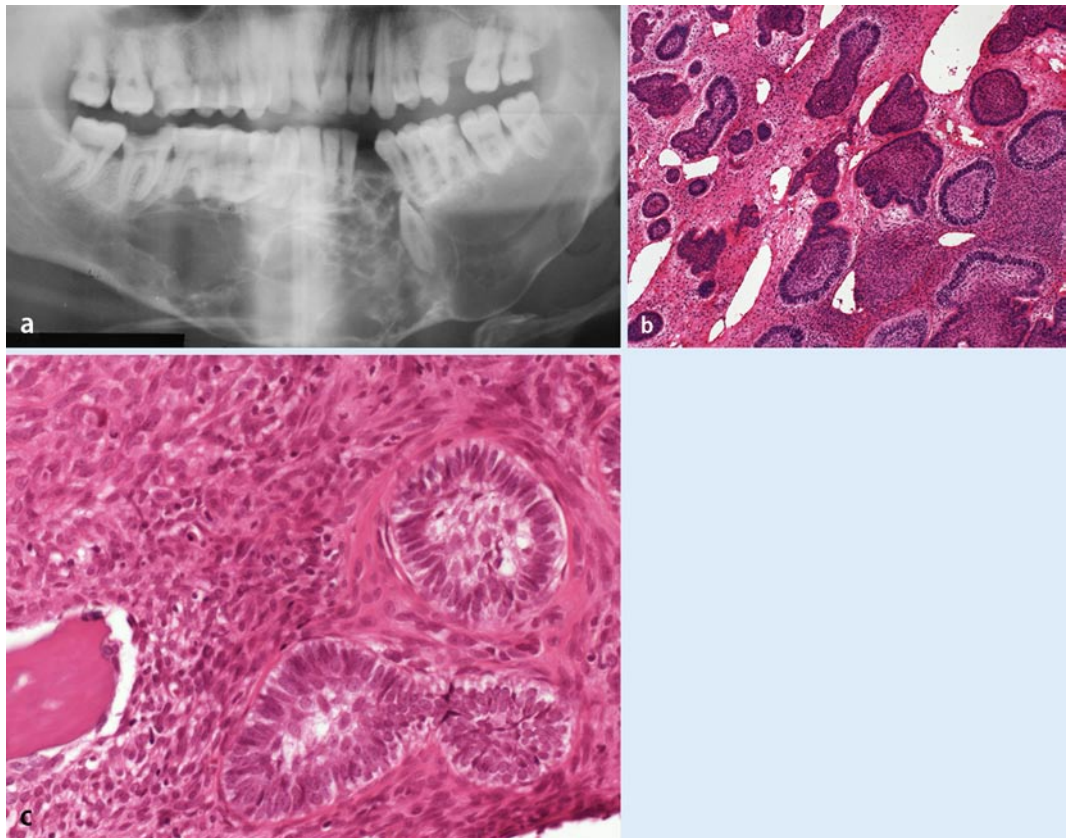
**b** Die linke Bildhälfte zeigt zahlreiche Geisterzellen sowie Plattenepithel, das in basaloide Tumorzellformationen übergeht, die zentral hornperlenartige Differenzierungen zeigen. Eine angedeutete Palisadenstellung der peripheren Zellen ist noch sichtbar (*Mitte rechts*) (HE-Färbung, Vergr. 1:200).

**c** Die Tumorzellnester bestehen aus basaloide Zellen und zeigen vermehrt Mitosen. In der Peripherie sind noch zylindrische palisadenartig angeordnete Zellen erkennbar. Gelegentlich sieht man Hornperlenbildungen. Mitosen, Polymorphie und Infiltration der Weichteile sprechen für den malignen Charakter (HE-Färbung, Vergr. 1:400)



**Abb. 6 ▶** Ameloblastisches Fibrosarkom. **a** Unterkieferfront: Ausgedehnte seifenblasenartige Osteolyse mit retiniertem Zahn, beginnend in Regio 34 und bis Regio 47 reichend.

**b** In der Übersicht erkennt man in der linken Bildhälfte noch relativ lockeres Ektomesenchym mit eingelagerten follikulären Zellnestern wie beim ameloblastischen Fibrom. Die rechte Bildhälfte zeigt eine deutliche Zunahme der Zellularität des Stromas als Hinweis auf den Übergang in ein ameloblastisches Fibrosarkom (HE-Färbung, Vergr. 1:100). **c** An anderer Stelle hat die Zellularität des Stromas erheblich zugenommen, wobei deutliche Zellgrößenschwankungen erkennbar sind. Der Tumor destruiert den ortsständigen Knochen. In der linken Bildhälfte sind noch Reste unauffälligen odontogenen Epithels ohne Atypien zu sehen (HE-Färbung, Vergr. 1:400)



nen (■ Abb. 5 b, c). Die mitotische Aktivität, ebenso die mit PCNA immunhistochemisch bestimmte Proliferationsaktivität ist im Unterschied zum CCOT deutlich erhöht. Daneben finden sich zahlreiche, einzeln oder in Gruppen liegende Schattenzellen, außerdem dysplastisches Dentin. Der Tumor breitet sich infiltrierend in die Umgebung aus, wobei im Einzelfall keine Aussagen über seinen Aggressivitätsgrad möglich sind. Indolente Verläufe sind ebenso beschrieben wie eine aggressive intrakranielle Ausbreitung, Rezidivneigung und Lungenmetastasen in 2 Fällen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 73%. Die Therapie besteht in der Resektion, die sicher im Gesunden erfolgen muss [38]. Klinische Langzeitkontrollen sind obligat.

## Odontogene Sarkome

### Ameloblastisches Fibrosarkom

Das ameloblastische Fibrosarkom (AFS) ist ein odontogener Tumor mit einer gutartigen epithelialen und einer malignen ektomesenchymalen Komponente und wird als der maligne Gegenpart des ameloblastischen Fibroms (AF) angesehen. Etwa ein Drittel aller AFS entwickeln sich auf dem Boden eines AF [11].

Bis 2007 sind nur 66 Fälle eines ameloblastischen Fibrosarkoms publiziert worden [27, 29, 41]. Die Tumoren zeigen eine breite Altersverteilung von 3 bis 89 Jahren, wobei das Durchschnittsalter von de-novo entstandenen AFS mit 22,9 Jahren unter dem der auf dem Boden eines AF entstandenen Sarkome (33 Jahre) liegt [11]. Etwa zwei Drittel der Fälle betreffen Männer.

Ätiologie und Pathogenese sind unklar. Die Assoziation mit einem vorbestehenden AF ist jedoch augenfällig. Etwa 11% der AF gehen im weiteren Verlauf in ein AFS über [13]. Immunhistochemisch konnte eine p53-Überexpression in der Sarkomkomponente in 3 Fällen nachgewiesen werden, die im Ektomesenchym des vorausgegangenen AF (1 Fall) nicht nachweisbar war [6, 24, 41]. Außerdem scheinen AFS eine im Vergleich zu AF gesteigerte Proliferationsaktivität aufzuweisen [30, 36].

Etwa 80% der AFS kommen – ähnlich wie das AF – in den posterioren Abschnit-

ten des Unterkiefers vor [11]. Die Tumoren werden über schmerzhafte Schwellungen und Parästhesien, gelegentlich auch Ulzerationen klinisch auffällig.

Radiologisch sieht man unscharf begrenzte Osteolysen, selten Frakturen (■ Abb. 6 a; [27]).

Makroskopisch zeigt der Tumor eine blassgraue, zum Teil gelbliche Schnittfläche. Er ist von fester Konsistenz und kann Hohlräume enthalten. Das histologische Bild entspricht in seinem epithelialen Anteil dem des AF und besteht aus schmalen Zügen und Inseln odontogenen Epithels mit Palisadierung der randständigen Zellen, die gelegentlich von einem hyalinen eosinophilen Band umgeben sind. Diese Epithelverbände sind in ein zellreiches, myxomatöses Stroma eingebettet, das eine mäßige bis starke Zellpleomorphie aufweist und zahlreiche mitotisch aktive ektomesenchymale Zellen enthält (■ Abb. 6 b, c). Mit der Zahl der Rezidive nimmt der Zellreichtum und die Mitoseaktivität der ektomesenchymalen Komponente stetig zu, bis in anaplastischen Tumoren die epitheliale Komponente völlig vom Stroma verdrängt wird. Die Tumoren wachsen lokal aggressiv und infiltrierend, haben jedoch ein sehr geringes Metastasierungspotenzial [11]. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegen das AF gelingt leicht, wenn man Mitosen, Pleomorphie und Zellreichtum des ektomesenchymalen Tumorteils beachtet und das Alter sowie das Röntgenbild berücksichtigt.

Die Therapie besteht in der kompletten Resektion des Tumors sicher im Gesunden. Bisher sind nur in zwei Fällen regionale Lymphknotenmetastasen aufgetreten [23, 27], sodass eine routinemäßige Neck-Dissektion nicht notwendig erscheint. In einem eigenen Fall ist der Patient nach radikaler Resektion des Unterkiefers und Neuaufbau seit nunmehr über 20 Jahren ohne Rezidiv und beschwerdefrei [34]. Rezidive treten in knapp 40% der Fälle auf, Fernmetastasen sind jedoch selten. Von den bisher publizierten Fällen wurden bisher nur in 2 Fällen Metastasen in Lymphknoten, Lunge und anderen Organen dokumentiert [15, 27].

### Ameloblastisches Fibrodentino- und -odontosarkom

Ameloblastische Fibrodentino- und -odontosarkome sind extreme Raritäten, von denen bisher nur 14 Fälle beschrieben wurden [11]. Aufgrund der geringen Fallzahl sind keine genauen Aussagen möglich. Die Tumoren kommen jedoch in allen Altersgruppen (12–83 Jahre) und etwas häufiger bei Männern als bei Frauen vor. In einem Fall hat sich das Sarkom auf dem Boden eines ameloblastischen Fibroodontoms entwickelt [22]. Klinik und Histologie sind ähnlich wie die des ameloblastischen Fibrosarkoms, wobei in der Histologie zusätzlich dysplastisches Dentin (ameloblastisches Fibrodentinosarkom) und Schmelz (ameloblastisches Fibroodontosarkom) nachweisbar sind. Die Hartschmelzsubstanz kann radiologisch in Erscheinung treten und zu gemischten lytisch-sklerotischen Bildern führen. Die Tumoren verhalten sich in der Regel wenig aggressiv und werden als Low-grade-Sarkome angesehen, die komplett reseziert werden müssen [11]. Auch hier sind Langzeitkontrollen obligat.

## Fazit für die Praxis

**Maligne odontogene Karzinome und Sarkome unterscheiden sich von ihren gutartigen Gegenstücken durch vermehrte Zellularität, Zell- und Kernpolymorphie und erhöhte Mitosenzahl. Die typischen histologischen Muster wie Palisadenstellung und umgekehrte Polarität oder ektomesenchymale Stromaqualität bleiben mindestens fokal erhalten. Insbesondere bei der Diagnose eines primären intraossären Karzinoms muss ein extragnathischer Primärtumor, bei der Diagnose eines hellzelligen odontogenen Karzinoms die Metastase eines Nierenzellkarzinoms, aber auch eines Melanoms oder eines Speicheldrüsenkarzinoms ausgeschlossen werden. Eine Ausnahme bildet das metastasierende Ameloblastom, das histologisch vom soliden/multizystischen Ameloblastom nicht zu unterscheiden ist und nur an seinen Metastasen ex post diagnostiziert werden kann. Odontogene Karzinome besitzen ein höheres Metastasierungspotenzial und eine**



**schlechtere Langzeitprognose als odontogene Sarkome, die als niedrigmaligne Sarkome angesehen werden.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. G. Jundt**

Institut für Pathologie, DÖSAK-Zentralregister  
am Knochentumor-Referenzzentrum,  
Universitätsspital Basel  
Schoenbeinstraße 40, 4031 Basel, Schweiz  
gernot.jundt@unibas.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- Abiko Y, Nagayasu H, Takeshima M et al. (2007) Ameloblastic carcinoma ex ameloblastoma: report of a case—possible involvement of CpG island hypermethylation of the p16 gene in malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 72–76
- Akrish S, Buchner A, Shoshani Y et al. (2007) Ameloblastic carcinoma: report of a new case, literature review, and comparison to ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 777–783
- August M, Faquin W, Troulis M et al. (2003) Clear cell odontogenic carcinoma: evaluation of reported cases. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 580–586
- Bang G, Kopang HS, Hansen LS et al. (1989) Clear cell odontogenic carcinoma: report of three cases with pulmonary and lymph node metastases. *J Oral Pathol Med* 18: 113–118
- Bang G, Koppang H (2005) Clear cell odontogenic carcinoma. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, p 292
- Batista de Paula AM, Costa Neto JQ da, Silva Gusmo E da et al. (2003) Immunolocalization of the p53 protein in a case of ameloblastic fibrosarcoma. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 256–258
- Brinck U, Gunawan B, Schulten HJ et al. (2001) Clear-cell odontogenic carcinoma with pulmonary metastases resembling pulmonary meningothelial-like nodules. *Virchows Arch* 438: 412–417
- Carinci F, Francioso F, Piattelli A et al. (2003) Genetic expression profiling of six odontogenic tumors. *J Dent Res* 82: 551–557
- Carinci F, Palmieri A, Delaiti G et al. (2004) Expression profiling of ameloblastic carcinoma. *J Craniofac Surg* 15: 264–269
- Carinci F, Volinia S, Rubini C et al. (2003) Genetic profile of clear cell odontogenic carcinoma. *J Craniofac Surg* 14: 356–362
- Carlos R, Altini M, Takeda Y (2005) Odontogenic sarcomas. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, pp 294–295
- Chaisuparat R, Coletti D, Kolokythas A et al. (2006) Primary intraosseous odontogenic carcinoma arising in an odontogenic cyst or de novo: A clinicopathologic study of six new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 194–200
- Chen Y, Wang J-M, Li T-J (2007) Ameloblastic fibroma: a review of published studies with special reference to its nature and biological behavior. *Arch Oncol* doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.05.009
- Cheng Y, Long X, Li X et al. (2004) Clinical and radiological features of odontogenic ghost cell carcinoma: review of the literature and report of four new cases. *Dentomaxillofac Radiol* 33: 152–157
- Chomette G, Aurioi M, Gujibert F et al. (1983) Ameloblastic fibrosarcoma of the jaws. *Pathol Res Pract* 178: 40–47
- DeLair D, Bejarano PA, Peleg M et al. (2007) Ameloblastic carcinosarcoma of the mandible arising in ameloblastic fibroma: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 516–520
- Ebert CS Jr, Dubin MG, Hart CF et al. (2005) Clear cell odontogenic carcinoma: a comprehensive analysis of treatment strategies. *Head Neck* 27: 536–542
- Eversole LR, Duffey DC, Powell NB (1995) Clear cell odontogenic carcinoma. A clinicopathologic analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 685–689
- Eversole LR, Siar CH, Waal I van der (2005) Primary intraosseous squamous cell carcinomas. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, pp 290–291
- Hall JM, Weathers DR, Unni KK (2007) Ameloblastic carcinoma: an analysis of 14 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 799–807
- Henderson JM, Sonnet JR, Schlesinger C et al. (1999) Pulmonary metastasis of ameloblastoma: case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 170–176
- Herzog U, Putzke HP, Bienengraber V et al. (1991) Das ameloblastische Fibroodontom – ein odontogener Misch tumor mit Übergang in ein odontogenes Sarkom. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 15: 90–93
- Howell RM, Burkes EJ (1977) Malignant transformation of ameloblastic fibro-odontoma to ameloblastic fibrosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 43: 391–401
- Huguet PP, Castellví JJ, Avila MM et al. (2001) Ameloblastic fibrosarcoma: report of a case. Immunohistochemical study and review of the literature. *Med Oral* 6: 173–179
- Jing W, Xuan M, Lin Y et al. (2007) Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36: 20–25
- Kim J, Yook JI (1994) Immunohistochemical study on proliferating cell nuclear antigen expression in ameloblastomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B: 126–131
- Kobayashi K, Murakami R, Fujii T et al. (2005) Malignant transformation of ameloblastic fibroma to ameloblastic fibrosarcoma: case report and review of the literature. *J Craniofac Surg* 33: 352–355
- Kunze E, Donath K, Luhr HG et al. (1985) Biology of metastasizing ameloblastoma. *Pathol Res Pract* 180: 526–535
- Lee O-J, Kim HJ, Lee BK et al. (2005) CD34 expressing ameloblastic fibrosarcoma arising in the maxilla: a new finding. *J Oral Pathol Med* 34: 318–320
- Lu YY, Takata TT, Wang LL et al. (1998) An immunohistochemical study of the proliferating activity of ameloblastic fibroma and ameloblastic fibrosarcoma. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 29: 390–393
- Muller S, DeRose PB, Cohen C (1993) DNA ploidy of ameloblastoma and ameloblastic carcinoma of the jaws. Analysis by image and flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med* 117: 1126–1131
- Nodit L, Barnes L, Childers E et al. (2004) Allelic loss of tumor suppressor genes in ameloblastic tumors. *Mod Pathol* 17: 1062–1067
- Praetorius F, Ledesma-Montes C (2005) Dentinogenic ghost cell tumor. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, p 314
- Prein J, Remagen W, Spiessl B et al. (1979) Ameloblastic fibroma and its sarcomatous transformation. *Pathol Res Pract* 166: 123–130
- Reichart PA, Philipsen HP (2004) *Odontogenic tumors and allied lesions*. Quintessence Publishing Co Ltd., London
- Sano K, Yoshida S-I, Ninomiya H et al. (1998) Assessment of growth potential by MIB-1 immunohistochemistry in ameloblastic fibroma and related lesions of the jaws compared with ameloblastic fibrosarcoma. *J Oral Pathol Med* 27: 59–63
- Sciubba JJ, Eversole LR, Slootweg PJ (2005) Odontogenic / ameloblastic carcinomas. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, pp 287–289
- Sun Z-J, Zhao Y-F, Zhang L et al. (2007) Odontogenic ghost cell carcinoma in the maxilla: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 1820–1824
- Takata T, Lu Y (2005) Ghost cell odontogenic carcinoma. In: Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (eds) *Pathology and genetics of head and neck tumours*. IARC Press, Lyon, p 293
- Thomas G, Pandey M, Mathew A et al. (2001) Primary intraosseous carcinoma of the jaw: pooled analysis of world literature and report of two new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 30: 349–355
- Williams MD, Hanna EY, El-Naggar AK (2007) Anaplastic ameloblastic fibrosarcoma arising from recurrent ameloblastic fibroma: restricted molecular abnormalities of certain genes to the malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104: 72–75
- Zwetyenga N, Majoufre-Lefebvre C, Pinsolle V et al. (2003) Le carcinome intra-osseux primitif des maxillaires: à propos de 9 cas et proposition de classification. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 104: 265–273