

Die Bürstenbiopsie

Theorie und Praxis einer neuen Methode zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms – Teil 3

Das Mundhöhlenkarzinom gehört zu den häufigeren Krebsformen, deren Früherkennung bisher unbefriedigend gelöst ist. Es werden die Grundlagen der Kanzerogenese im Bereich der Mundschleimhaut dargestellt und hieraus werden Möglichkeiten der Früherkennung – sowohl im Hinblick auf die klinische als auch auf die mikroskopische Diagnostik – abgeleitet.

PROF. DR. ARNE BURKHARDT/REUTLINGEN

Die Bürstenbiopsie und die computerassistierte Auswertung (Oral CDx)

Die Bürstenbiopsie, eine Form der Abrasionszytologie, ist definiert als Entnahme von Zell- und Gewebematerial von Schleimhäuten mithilfe einer geeigneten Bürste, bei der alle Epithelschichten bis zur Basalmembran erfasst werden. Insbesondere ist es wichtig, dass Basalzellen als Stammzellen und Ausgangspunkt einer malignen Transformation in der Probe enthalten sind. Die Bürstenbiopsie unterscheidet sich dadurch wesentlich von der konventionellen Abstrichzytologie (mit Wattebausch o.ä.) oder der Bürstenzytologie, die beide in der Regel nur oberflächliche Zellelemente erfassen. Diese beiden letztgenannten Techniken werden auch als Exfoliativzytologien (von Folium [lateinisch] das Blatt, also „Entlaubungszytologie“) zusammengefasst. Es wird hier das mehrschichtige Epithel mit einem Baum verglichen, der aus dem Stamm (entsprechend den „Stamm“- bzw. Basalzellen), den Ästen (intermediäre Zellschicht) und den Blättern (enddifferenzierte Zellen, Hornlamellen) besteht. Die Exfoliativzytologie enthält somit definitionsgemäß nur solche Elemente, die wie Blätter physiologisch abfallen bzw. abschilfern und durch einen einfachen Abstrich gewonnen werden können.

Der Begriff der Bürstenbiopsie wurde in den 90er-Jahren im Zusammenhang mit dem Oral CDx-Verfahren von STEPHEN FRIST als bewusster Gegenbegriff zur Exfoliativzytologie angewandt. Er findet sich seitdem aber immer wieder falsch und mit Exfoliativzytologie vermengt, in der Literatur; so auch in einem Artikel von REMMERBACH (2004). Wichtig ist, dass nicht alles, was in der Literatur als Bürstenbiopsie bezeichnet wird, tatsächlich den o.g. Kriterien gerecht wird. Eine Angabe, ob das Vorhandensein von Basalzellen geprüft wurde, wäre hier in Zukunft für die Qualifikation als Bürstenbiopsie zu fordern. Das Bürstenbiopsieentnahmeverfahren in Verbindung mit einer speziellen Multiparameterzellanalyse wird als Oral CDx für die Mundschleimhaut angeboten. Die Computerassistenz erhöht die Sicherheit und Effizienz der Diagnostik und vermindert die „intra- und interobserver“ Subjektivität. Das Verfahren wurde von DRORE EISEN (2004) ausführlich vorgestellt und besprochen. Hierzu liegen eine Reihe von Erfahrungsberichten aus den USA vor (SCIUBBA 1999, CHRIS-

TIAN 2002, SVIRSKY et al. 2004). Der Computer präsentiert aufgrund dieser Analyse eine Zellgalerie von 192 am stärksten von der Norm abweichenden Zellen, die vom Pathologen unter Kontrolle am Mikroskop befundet werden können (Abb. 10). Zusätzlich wird das Restgewebe in der Bürste nach Anfertigung des Ausstrichs in Paraffin eingebettet und histologisch untersucht, was immunhistologische und molekularbiologische Zusatzuntersuchungen erlaubt.

Die Bürstenbiopsie in Verbindung mit der computerassistierten Oral CDx-Auswertung ist somit ein Verfahren, welches eine besondere, nichtinvasive Gewebeentnahme mit zytologischer und histologischer Untersuchung darstellt. Nichtinvasiv deshalb, weil die Basalmembran in der Regel erhalten bleibt und so eine Regeneration „ad integrum“ erfolgt. Die Beurteilung durch einen erfahrenen Pathologen in Ergänzung zu der Computerauswertung, bei der neben einer semiquantitativen DNA-Analyse eine Bildanalyse und weitere Parameter berücksichtigt werden, überbrückt somit das bisher bestehende, oben ausführlich geschilderte Dilemma des Kliniklers, dass nämlich eine Lücke bei der Abklärung von verdächtigen Mundschleimhautläsionen insofern besteht, als diese sehr häufig sind, die klinische Inspektion aber unzuverlässig ist und es unverhältnismäßig wäre, alle harmlos aussehenden Mundschleimhautläsionen durch Inzisions- oder Exzisionsbiopsien abzuklären. Im Gegensatz zur Exzisionsbiopsie, die ein gewisses Risiko der Krebszell dissemination birgt (KUSUKAWA et al. 2000) ist diese Gefahr bei der Bürstenbiopsie wegen der erhaltenen Basalmembran ausgeschlossen.

Andere Neoplasien

- Speicheldrüsentumoren
- Metastasen
- Leukämien, Lymphome
- Melanozytäre Tumoren (Nävus, malignes Melanom)

Infektionen – Entzündung

- Entzündung
- Granulationsgewebe – Ulkus
- massive Bakterienbesiedlung
- Pilzbesiedlung (u.a. Candida)
- virale Infektionen (HSV, CMV, Viruseinschlusskörper)

Tab. 6: Wichtige Zusatzbefunde beim Oral CDx-Verfahren.

Die Befundkategorien sind folgende:

- negativ (für epitheliale Atypien)
- positiv für Dysplasie oder Karzinom – invasive Abklärung angezeigt
- atypische Zellen – Therapie oder weitere Abklärung empfohlen
- unzureichendes Material – Wiederholung empfohlen.

Typische Beispiele der Befundkategorien geben die Abbildungen 11–15, an denen man gleichzeitig sieht, dass nicht nur Einzelzellen wie im typischen Abstrich, sondern tatsächlich Gewebeverbände, d.h. kleine Schleimhautbiopsien vorliegen. Eine negative Diagnose bedeutet, dass keine epithelialen Atypien gefunden wurden. Genau wie bei einer histologischen Abklärung mit negativem Ergebnis, sollten persistierende Läsionen regelmäßig beobachtet und in gewissen Abständen erneut mit Oral CDx getestet werden.

Eine positive Diagnose bedeutet, dass eindeutige Hinweise auf Zellatypien im Sinne einer Epitheldysplasie oder von malignen Zellen vorliegen und die Mundschleimhautläsion somit eine Präkanzerose oder ein Karzinom darstellt. In diesen Fällen sollte die Diagnose in jedem Falle durch eine Exzisionsbiopsie und histologische Untersuchung abgesichert werden, um die Läsion weiter zu klassifizieren und zu gradieren. Dies ist dann die Grundlage der Therapieplanung.

Die dritte diagnostische Kategorie lautet: „atypisch“. Dies bedeutet, dass von der Norm abweichende, d.h. „abnormale“ epitheliale Veränderungen vorhanden sind. Diese Zellen können aus einer präkanzerösen oder karzinomatösen Läsion stammen, sie können aber auch aus benignen entzündlichen Veränderungen wie Ulkus oder Lichen planus stammen und somit noch reaktiver Natur sein. Für das klinische Vorgehen sind hier Erscheinungsbild und auch Zusatzbefunde (Tab. 6) mitentscheidend, z. B. bei Soorbesiedlung (Abb. 16) eine antimykotische Therapie, bei massiver Bakterienbesiedlung (Abb. 17) eine Antibiotika-Therapie sowie bei Virusbefall (Herpes, Abb. 18) ein Abwarten und/oder virostatische Maßnahmen sowie Entzündungsbehandlung. Wenn sich die Läsion in drei bis vier Wochen nicht zurückbildet, sollte eine Kontrollbürstenbiopsie oder eine invasive Exzisionsbiopsie durchgeführt werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten hat sich dieses Verfahren in den USA als Screeningverfahren von abklärungsbedürftigen, aber nicht hochgradig maligne imponierenden Schleimhautläsionen bei über 200.000 Patienten bewährt. Ca. 85 % der Patienten, bei denen negative Befunde erhoben wurden, wurde somit die Exzisionsbiopsie erspart. Die positiven Fälle konnten als Präkanzerosen oder Karzinome bestätigt werden; bei den als atypisch eingestuften Proben war dies in ca. der Hälfte der Patienten der Fall. Die Spezifität für „positiv“ lag insgesamt über 96 % (Falsch-Negativ-Rate unter 4 %) für „atypisch“ bei über 90 % (Falsch-Positiv-Rate unter 10 %, FRIST 2003). Der positive Vorhersagewert (PPV), d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis bestätigt wird, lag in den veröffentlichten Studien zwischen 30–38 % und damit deutlich höher als für die Mammographie (13 %) oder den Pap-Test (unter 5 %) (SVIRSKY et al. 2002).

Die Indikationen und Kontraindikationen der Bürstenbiopsie mit Oral CDx-Auswertung sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. Das Schema (Abb. 20) zeigt, dass die Bürstenbiopsie mit computerassistierter Auswertung die Lücke zwischen klinischer Beobachtung und invasivem diagnostischem Vorgehen schließt und heute bei der Abklärung von Mundschleimhautläsionen einen festen Platz einnimmt (MAERKER et al. 2005). Wichtig ist, dass das Oral CDx-Verfahren kein Screening-Verfahren für „mundgesunde“ Personen/Patienten darstellt, wie dies die „Pap“-Untersuchung beim Gebärmutterhalskrebs der Frau und kein diagnostisches Verfahren für das klinisch manifeste, fortgeschrittene Mundhöhlenkarzinom darstellt; vielmehr sollen hierdurch dissimulierende, klinisch manifeste Karzinome entlarvt und krebssimulierende, benigne Schleimhautläsionen als harmlos bestätigt werden.

FOR ME IMPIANI



...enjoy your smile

MODERNE
IMPLANTATE SIND
WIRTSCHAFTLICH.

SICHER!

Konisches
Schrauben-
implantat



75€

Einphasiges
Implantat



38€

Außergewöhnliche
Primärstabilität.

Ideal zur
Sofortimplantation
Sofortbelastung.

Wolf dental
Am Krähenhügel 6
49086 Osnabrück
fon: +49-541-3502012
fax: +49-541-3502064
info@wolf-dental.de
www.wolf-dental.de

persistierende rote, weiße oder gemischte Schleimhautläsion (Erythroplakie/Leukoplakie)
 nichtheilende Ulzeration ohne erkennbare Ursache
 Läsionen mit ungewöhnlicher Oberfläche, z. B. granulär
 Überwachung therapieresistenter mukokutaner Erkrankungen (z.B. Lichen planus)
 Überwachung persistierender Läsionen, die zuvor histologisch oder durch Bürstenbiopsie als unverdächtig erschienen
 Überwachung von Läsionen bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen in der Vorgeschichte

Tab. 7: Indikationen der oralen Bürstenbiopsie.

Hochgradig malignitätsverdächtige Schleimhautläsionen
 Läsionen mit Bedeckung durch intaktes, unauffälliges Epithel (Fibrom, Mukozele etc.)
 Ulkuszentrum (kein Epithel)

Tab. 8: Kontraindikationen der oralen Bürstenbiopsie.

Erfahrungen in Deutschland

Vor der Einführung des Oral CDx-Diagnoseverfahrens in Deutschland wurde zunächst eine Pilotstudie durchgeführt, die klären sollte, ob mit dem Verfahren die Erfolge in den Vereinigten Staaten reproduzierbar sind. SCHEIFELE

und Mitarbeiter (2004) haben in einer Studie 103 Ergebnisse von oralen Bürstenbiopsien mit dem histologischen Befund an 96 Lokalisationen bei 80 Patienten (33 Frauen; $64,5 \pm 13,7$ Jahre und 47 Männer; $53,2 \pm 11,5$ Jahre) verglichen. Die histologischen Befunde wurden klassifiziert als kompatibel mit oraler Leukoplakie (OL; $n=60$) oder oralem Lichen planus (OLP; $n=17$), beide ohne Dysplasie, weiterhin Dysplasie in OL oder OLP ($n=9$), und orales Plattenepithelkarzinom (OSCC; $n=17$).

Es ergaben sich in sieben Fällen (6,8%) eine inadäquate Zellausbeute bei der Bürstenbiopsie. Insgesamt betrug die Sensitivität für die Erfassung von Dysplasien oder Karzinomen 92,3% (95% CI: 74,9–99,1%). Die Spezifität lag bei 94,3% (95% CI: 86,0–98,4%). Die positive Wahrscheinlichkeitsrate (LR+) war 16,2 (95% CI: 6,2–42,1) und die negative Wahrscheinlichkeitsrate (LR-) war 0,08 (95% CI: 0,02–0,31). Diese Zahlen bestätigten im Trend die Ergebnisse in den Vereinigten Staaten und ermutigten zur Einführung des Verfahrens Anfang des Jahres 2003 in den deutschsprachigen Ländern.

Bisher liegen Erfahrungen an über 7.000 Bürstenbiopsien vor. Die Verteilung der Befundkategorien bei 7.069 Bürstenbiopsien ist in Abbildung 19 dargestellt. Dabei waren Männer und Frauen fast gleich häufig vertreten (Männer:Frauen = 1: 0,98), die Lokalisationen der Läsionen gibt Tabelle 9 wieder. Am häufigsten wurden Planum bukkale, alveoläre Schleimhaut, harter Gaumen, retro-

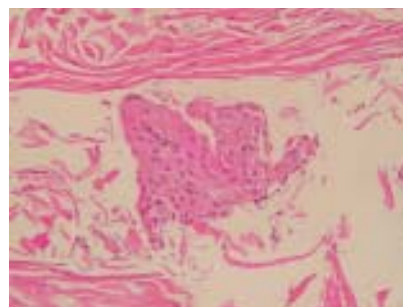
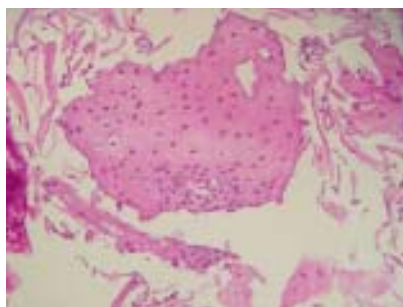


Abb. 10: Der Pathologe beurteilt die vom Computer mit dem Oral CDx-Verfahren selektierten Zellen und kontrolliert den Befund am Mikroskop. – Abb. 11: Plattenepithelverband von weitgehend regelrechtem Aufbau und unauffälligen Kernstrukturen. Alle Epithelschichten sind enthalten, in der Umgebung freiliegende parakeratotische Hornlamellen. Befundkategorie: negativ. – Abb. 12: Plattenepithelverband mit leicht gestörter Schichtung und geringen Kerngrößenvariationen. In der Umgebung geschichtete Hornlamellen. Befundkategorie: atypisch.

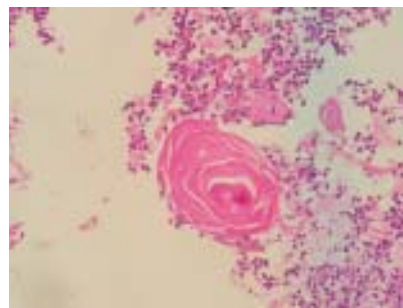
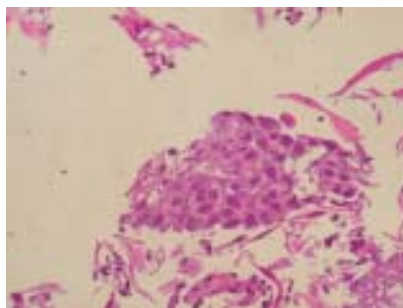
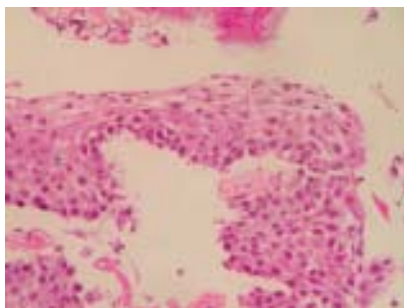


Abb. 13: Plattenepithelverband mit allen Epithelschichten. Verbreiterung der Basalzellschicht mit Kerngrößenvariationen, Kernhyperchromasien und einer atypischen suprabasalen Mitosefigur (links). Gestörte Epithelschichtung. Der Befund entspricht mindestens einer mittelgradigen Epitheldysplasie. Befundkategorie: positiv. – Abb. 14: Plattenepithelverband aus dem basalen Bereich des Epithels mit deutlicher Störung der Epithelschichtung, hyperchromatischen und polymorphen Zellkernen sowie Verschiebung der Kernplasmarelation. Der Befund entspricht mindestens einer hochgradigen Epitheldysplasie bzw. einem Carcinoma in situ. Befundkategorie: positiv. – Abb. 15: Hornperlen in einem purulenten Exsudat. Der Befund entspricht einem Plattenepithelkarzinom. Befundkategorie: positiv.

moläres Dreieck und Zunge lateral untersucht. Die Bürstenbiopsien stammen aus allen Teilen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz, die Entnahme erfolgte überwiegend durch niedergelassene Zahnärzte und Oralchirurgen. Damit waren diagnostische Alltagsbedingungen und ein unausgewähltes Patientengut gewährleistet, zusätzlich wurde eine Selektion bei der Probenentnahme durch lediglich eine Person vermieden. Bei allen Patienten lagen Mundschleimhautläsionen vor, die nach den gültigen Regeln, wie sie von MAERKER und Mitarbeitern (1978, 1998, 2005) festgelegt wurden, lege artis einer Exzisionsbiopsie hätten unterzogen werden sollen.

Es ergab sich in 83 % ein eindeutig negativer Befund, das bedeutet, dass 5.380 Patienten eine invasive bioptische Abklärung erspart wurde. Die gelegentlich geäußerte Kritik, durch das Oral CDx-Verfahren würden Patienten unnötigerweise einer Exzisionsbiopsie unterzogen, weil bei den als atypisch eingeordneten Proben in etwa der Hälfte der Fälle ein harmloser Befund histologisch diagnostiziert werden kann, ist somit unbegründet. Allerdings nimmt die Zahl der im Mundbereich durchgeführten Exzisionsbiopsien bei breitflächiger Anwendung des Oral CDx-Verfahrens auf die Gesamtbevölkerung betrachtet zu, insofern als zahlreiche Fälle, die bisher nicht weiter abgeklärt worden wären („Warten und Beobachten“-Haltung), bei atypischen oder positiven Befunden einer Exzision (und Therapie) zugeführt werden.

Wie bei jeder morphologischen Diagnostik besteht die Gefahr eines falsch-negativen Befundes. Dieser wird beim konventionellen „Pap“-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms auf bis zu 10 % geschätzt. Hierunter fallen Fehler bei der Entnahme (Probenentnahme am falschen Ort, ungenügende Probenentnahme, schlechte technische Aufbereitung) sowie solche bei der Auswertung (inadäquates Screening, mangelnde Qualitätskontrolle, Interpretationsfehler; Übersicht: SCHNEIDER et al. 2001). Beim Oral CDx-Verfahren werden diese Faktoren durch die Computerassistentz minimiert. Durch das Entnahme-Kit wird die technische Entnahme und Aufbereitung standardisiert. Inadäquate Proben werden vom Computer erkannt, der auch ein adäquates Screening ohne menschliche Störfaktoren (Müdigkeit etc.) mit Qualitätskontrolle garantiert. Nicht ganz ausgeschlossen werden können Fehler bei der Entnahmelokalisation – neben der eigentlichen Läsion – und sehr selten und vor allen Dingen bei sehr wenigen und schlecht erhaltenen atypischen Zellen Interpretationsfehler im engeren Sinne. Deshalb wird bei jedem negativen Ergebnis darauf hingewiesen, dass persistierende Schleimhautveränderungen überwacht werden sollten.

Bei 131 Patienten (2 %) wurde an den Bürstenbiopsiepräparaten ein positiver Befund konstatiert, d.h. bei diesen Patienten lag eine Dysplasie oder bereits ein Karzinom vor. Bei diesen Patienten muss man davon ausgehen, dass ihnen durch die Untersuchung ein schweres Leiden erspart worden ist. Für den behandelnden Arzt ist die Gruppe der atypischen Befunde, die bei 802 Patienten erhoben wurden (11 %) eine besondere Herausforderung. Wie bereits oben erwähnt, richtet sich das Vorgehen nach dem klinischen Bild und evtl. vorhandenen Zusatzbefunden, in der Regel wird jedoch in diesen Fällen eine bioptische Abklärung empfohlen. Relativ hoch lag die Zahl der inadäquaten Zell- und Gewebeabstriche mit 4 %, entsprechend 306 Patienten. Dies ist sicherlich auch dadurch bedingt, dass das Verfahren in dem untersuchten Zeitraum neu eingeführt wurde und in zahlreichen Fällen die ersten Entnahmeversuche vorlagen. Aus diesem Grunde wurde während der Einführungsphase eine kostenlose Wiederholung dieser für den Patienten nicht belastenden Abklärung ermöglicht. Das Verfahren ist aufgrund der nichtinvasiven Entnahmemethode beliebig oft wiederholbar. Mit zunehmender Anwendung konnte bereits eine deutliche Abnahme an inadäquaten Probenentnahmen konstatiert werden (von anfangs 8 % auf jetzt insgesamt 4 %).

Wenn andere Untersucher, die auch mit Bürsten bei der Probenentnahme arbeiten, adäquate Präparate in 100 % ihrer Fälle angeben, sowohl deshalb, weil so lange und so oft gebürstet wurde, bis adäquate Abstriche erzielt wurden; eine Prämisse, die in der Klinik, nicht aber ambulant und im diagnostischen Alltag erzielt werden kann. Das Problem der Probenentnahme durch Spezialisten gegenüber der Entnahme in der Zahnarztpraxis wurde ausführlich diskutiert (GREEN-



7 Punkte zum Erfolg:

1. **Wundheilung** (schnell + stabil)
2. **Wundheilung** (schnell + stabil)
3. **hohe Oberflächengestaltung**
4. **saubere Nahtnaht** (sich verjüngendes Doppelgewinde)
5. **mit sterilen Einzelbohrer**
6. **hohe Mikrokanal-Struktur** (hohe Abheilung des O-Bohrers)
7. **mit "Inlays" (Knochenersatz) (temporäres Abutment nutzbar)**

In der Summe ein Implantat für eine Vielzahl von Knochenqualitäten und damit fast alle Indikationen - "Sieben auf einen Streich"!



Nutzen Sie jetzt den Vorteil unserer innovativsten Versorgung!

Implantat inklusive:

- Abtastschraube
- Fixtur (Knochenersatz nutzbar als temporäres Abutment)
- steriler Einzel-Bohrer

© MIS, LÖSUNG IM ZERLEBEN



MIS GERMANY
Keep it simple

Wenn Sie mehr über SEVEN erfahren wollen, dann besuchen Sie unsere Website in www.mis-germany.com/seven oder rufen Sie unter 052 92-62 97 11

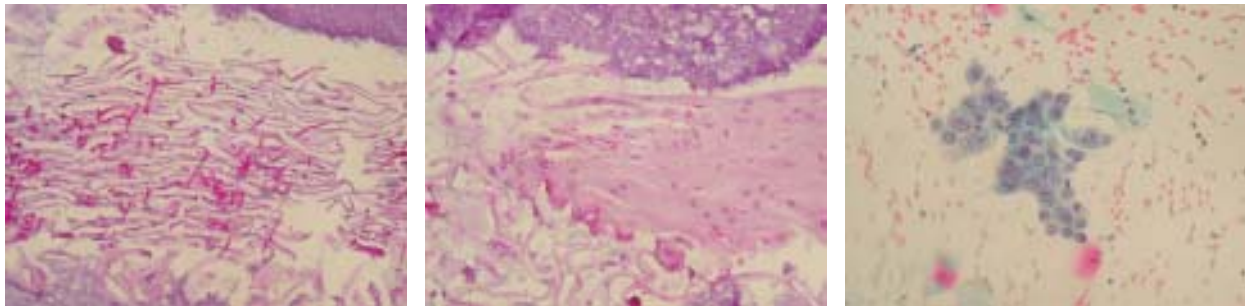


Abb. 16: Oberflächliche Hornlamellen mit massiver Besiedlung durch Hyphen vom Typ *Candida*. – Abb. 17: Oberflächliche Epithelschichten mit dichter, bakterieller Besiedlung, die sich nicht nur oberflächlich, sondern auch zwischen den Epithellamellen findet. – Abb. 18: Gruppe von Epithelzellen mit vergrößerten, bläschenförmigen Kernen, z.T. auch mehrkernige Zellformen, die sogenannten Virozyten entsprechen. Verdacht auf Herpes-Virusinfektion.

Lokalisation	Häufigkeit in %
Planum bukkale	25,35
Gingiva/Alveoläre Schleimhaut	18,95
harter Gaumen	11,25
retromolares Dreieck	10,95
Zunge lateral	10,60
Mundboden	6,65
labial/vestibulär	4,60
weicher Gaumen	3,80
Zunge ventral	3,20
Zunge dorsal	1,80
Kieferkamm	1,25
Oropharynx/Tonsille	0,53
keine Angaben	1,05

Tab. 9: Verteilung der Lokalisationen bei 7.069 Bürstenbiopsien aus dem Oral- und Oropharynxbereich.

BERG 2002, CZERNINSKI und MARKITZIU 2002). Als Essenz bleibt festzuhalten, dass eine Breitenwirkung nur dann erzielt werden kann, wenn auch der niedergelassene Zahnarzt und Oralchirurg über eine Methode der Abklärung verfügt, die ihn als „erste Linie im Kampf gegen Krebs“ auch zur sorgfältigen Inspektion der Mundhöhle motiviert. Hierdurch werden Läsionen abgeklärt, die bisher zu geringe Beachtung fanden (vergl. FRIST 2003). Die wenigen Patienten, die bisher in der Klinik abgeklärt wurden, konnten offensichtlich epidemiologisch kaum relevante Verbesserungen der Früherkennung bringen. Verständlicherweise lässt sich nur in wenigen Fällen eine Korrelation zwischen dem Oral CDx-Befund und der histologischen Abklärung herstellen, da in den meisten Fällen natürlich die Biopsien nicht im CDx-Labor unter-

sucht werden oder vorliegen. So war eine derartige Korrelation nur für 177 Fälle möglich (Tab. 10). Dabei basieren die Ergebnisse nur teilweise auf eigenen Untersuchungen; der größere Teil wurde in auswärtigen Pathologie-Instituten und -Praxen erhoben und man muss berücksichtigen, dass die Dysplasie-Klassifikation – insbesondere bei der Abgrenzung des entzündlich alterierten Epithels von einer geringgradigen Dysplasie – erheblichen subjektiven Schwankungen unterliegt (s. Punkt 3/Teil 1, OJ 2/2006). Da somit keine einheitlichen Experten-kontrollierten Ergebnisse verfügbar sind, können die Korrelationen nur Trendhinweise geben. Bei 76 negativen Oral CDx-Befunden lag erwartungsgemäß in der überwiegenden Mehrzahl keine Dysplasie vor. Drei Fälle, bei denen eine geringgradige Dysplasie gemeldet wurde, konnten bisher leider nicht überprüft werden.

Erwartungsgemäß fanden sich bei den 59 als atypisch eingeordneten Fällen in fast der Hälfte der Fälle keine Dysplasien. Die Tatsache, dass sich hier in 11 Fällen hochgradige Dysplasien oder sogar Karzinome darunter fanden, unterstreicht jedoch die Notwendigkeit, diese Patientengruppe sorgfältig zu kontrollieren und gegebenenfalls zu biopsieren. Bei den als Positiv beurteilten 33 Oral CDx-Proben konnte erwartungsgemäß bei der großen Mehrzahl eine Dysplasie oder ein Karzinom nachgewiesen werden. Ein Fall ohne Dysplasie wurde auswärts befundet. Hier ist offen, ob Bürstenbiopsie und Exzisionsbiopsie wirklich von derselben Lokalisation stammen und welche Dysplasiekriterien angewandt wurden. Ein weiterer Fall stammte aus einer granulomatösen Stomatitis mit Epitheloidzellen, die in jedem Falle exzi-

Oral CDx	Histologie			Summe
	keine Dysplasie	Dysplasie	hochgradige Dysplasie/Ca	
negativ	73	3	0	76
atypisch	27	21	11	59
positiv	2	9	22	33
unzureichend	7	2	0	9
Summe	109	35	33	177

Tab. 10: Ergebnisvergleich bei 177 Bürstenbiopsien von Mundschleimhautläsionen (Oral CDx), die auch an Exzisionsbiopsien histologisch untersucht wurden (Histologie).

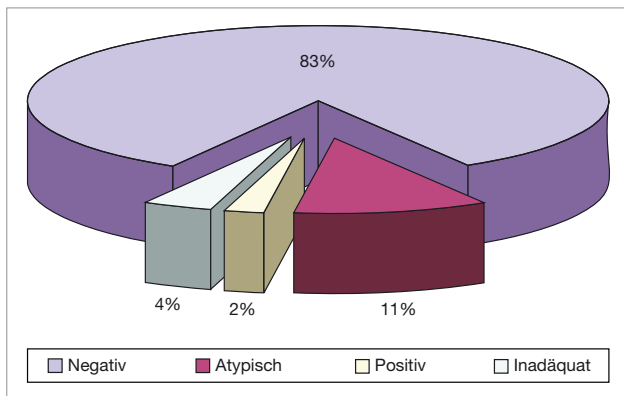


Abb. 19: Verteilung der Befundkategorien bei 7.069 mit Oral CDx ausgewerteten Bürstenbiopsien der Mundschleimhaut.

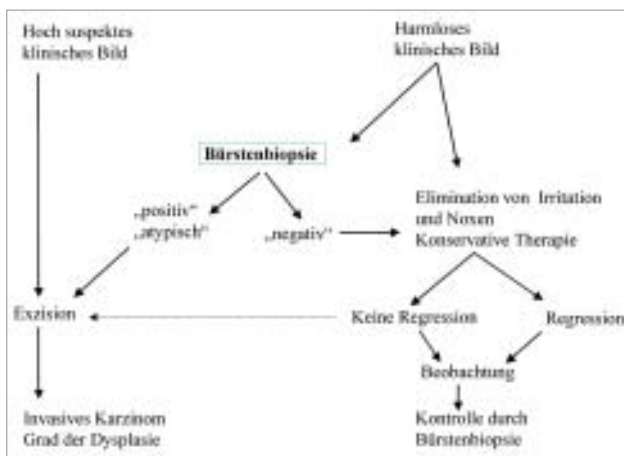


Abb. 20: Diagnostisches Vorgehen („Flowdiagramm“) bei unklaren Mundschleimhautläsionen. Linke Säule: invasives Vorgehen, rechte Säule: konservatives Vorgehen. Die Bürstenbiopsie bildet die bisher fehlende Brücke zwischen beiden Säulen.

sionsbiopsiert hätten werden müssen. In einem Fall konnte eine unklare Gingivaläsion als Adenokarzinom diagnostiziert werden, wodurch in der Folge bei der Patientin ein bisher unbekanntes latentes metastasiertes Magenkarzinom gefunden wurde. In den Fällen, in denen in der Bürstenbiopsie unzureichendes Zell- und Gewebematerial vorhanden war, wurde in neun Fällen auf eine Kontrollbürstenbiopsie verzichtet und gleich biopsiert, wobei in zwei Fällen eine Dysplasie vorlag. Von großer klinischer Bedeutung sind die Zusatzbefunde (Tab. 6), die neben der diagnostischen Klassifikation erhoben werden. Deren Verteilung ist in Tabelle 11 dargestellt. Zusatzbefunde fanden sich in über 1/3 der Fälle (35,6%). Von besonderer Bedeutung ist die Soor-Pilzbesiedlung (Candidose) bei 358 Patienten (5,7%). Diese findet sich auch häufiger in der Kategorie „negativ“ und bringt somit auch diesen 269 Patienten einen Nutzen, da ein positiver Befund ausschließlich dann erhoben wird, wenn tatsächlich eine Epithelinvasion nachgewiesen wird. Die Candidabesiedlung gilt als Risikofaktor bei der Kanzerogenese (s. Punkt 2/Teil 1, OJ 2/2006). Auch das Vorliegen starker entzündlicher Veränderungen sowie eine massive bakterielle Besiedlung sind für die klinische Beurteilung der Läsionen und das weitere Vorgehen von Bedeutung, insofern als eine antibiotische und eventuell

Das Tiolex®- Implantatsystem



Die perfekte Fusion aus
Funktion, Sicherheit und
Anwenderfreundlichkeit

- Zeitgemäßes Implantat
- Intelligentes Produktsystem
- Einfache und sichere Anwendung
- Dokumentiert und bewährt

Das Tiolex®-System bietet mit Implantaten in zwei Durchmessern (3,5 und 4,5 mm) in je vier Längen (10, 12, 14 und 16 mm) ein Optimum an Übersichtlichkeit und Einsatzbreite. Es ist prädestiniert, das Basis-System in jeder Praxis zu sein, da nahezu alle Fälle perfekt gelöst werden können.

Im Alltag der implantologischen Praxis führt ein übersichtliches Gesamtprogramm oft zu schnellen Entscheidungsprozessen und stellt sicher, dass der Anwender mit allen Komponenten vertraut ist. Für das gesamte Praxisteam ermöglicht Tiolex® ein effektives, sicheres und somit auch ökonomisches Arbeiten.



TIOLOX IMPLANTS
- DENTAL PRACTICE -

CDx	negativ	atypisch	positiv	inadäquat	Summe %	
ohne wichtige Zusatzbefunde	3.871	297	77	308	4.553	64,41
Entzündung	474	89	8		571	8,08
blutig	442	140	27		609	8,62
Entzündung und Blut	197	81	11		289	4,09
Massiv Bakterien	80	11	2		93	1,32
Soor	269	84	5		358	5,07
Virus	3	40	6		49	0,70
Ulkus	83	60	13		156	2,21
Hyperkeratose	386	5				5,54
Summe	5.805	807	149	308	7.069	

Tab. 11: Wichtige Zusatzbefunde bei 2.516 Bürstenbiopsien der Mundschleimhaut mit Oral CDx-Auswertung n = 7.069.

sonstige entzündungshemmende Therapie eingeleitet werden kann und bei darauffolgender Regression einen benignen Charakter der Läsion wahrscheinlich macht. In 49 Fällen lagen Virus-assoziierte Zellveränderungen vor; am häufigsten typische mehrkernige „Virozyten“, wie sie bei Herpes Simplex-Infektion beobachtet werden – eine wichtige Information für den Kliniker vor allen Dingen bei atypischen klinischen Verläufen. Der Befund eines Ulkus (156 Fälle), der insbesondere am Paraffin-eingebetteten Gewebematerial erhoben werden kann, bedeutet für den Kliniker ebenfalls, außer bei positivem Befund für Dysplasie oder Karzinom, dass eine Abheilung abgewartet werden kann. Eine massive Hyperkeratose ist in der Regel nicht mit Atypien oder positiven Befunden assoziiert. Wie bereits oben gesagt, spielen die Zusatzbefunde insbesondere bei den „atypischen Fällen“ für das weitere Prozedere u.U. eine entscheidende Rolle.

Ausblick

Fast 11.000 Fälle von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen werden in Deutschland jedes Jahr neu diagnostiziert und 5.000 bis 6.000 betroffene Patienten sterben an dieser Erkrankung. Spätes Erkennen und verzögerte Diagnose haben zu einer konstant hohen Mortalitätsrate geführt. Hiermit verbunden ist in vielen Fällen eine extrem belastende Erkrankung mit Gesichtsentstellung und sozialer Isolation. Jetzt verfügt der Zahnarzt mit der Bürstenbiopsie über ein Mittel, um einfach, schnell und sicher zu bestimmen, ob eine suspekta Mundschleimhautläsion präkanzerös oder karzinomatös ist. Das Verfahren überbrückt die Lücke zwischen invasiver Abklärung durch Exzisionsbiopsie auf der einen Seite und konservativer Behandlung und Beobachtung auf der anderen (Abb. 20), ohne den Patienten zu belasten. Hierdurch wird ein breitflächiger, epidemiologisch relevanter Einsatz möglich gemacht.

Eine Studie von KOSICKI und Mitarbeitern (2006, Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Zürich) an 100 Patienten mit Mundschleimhautläsionen, die wegen ihres absolut harmlosen Aussehens nicht ei-

ner Exzisionsbiopsie zugeführt worden wären, belegt den Wert der Bürstenbiopsie mit Computerauswertung in dramatischer Weise. Bei insgesamt zwei Patienten der Kategorie „atypisch“ und zwei Patienten der Kategorie „positiv“ konnte durch die histologische Untersuchung ein invasives Plattenepithelkarzinom (G2) nachgewiesen werden. Außerdem fanden sich bei beiden Kategorien insgesamt neun Fälle mit Dysplasie (4 schwer, 1 mittelgradig, 1 geringgradig). In den übrigen Fällen mit atypischem Befund fanden sich ein Plattenepithelpapillom, eine Hyperkeratose, eine subepitheliale Fibrose und eine unspezifische Entzündung.

Der positive Vorhersagewert (PPV) für die Kategorie „atypisch“ der CDx-Untersuchungen betrug 42,9%, während der PPV für die positiven CDx-Resultate 100% betrug. Die verbreitete Anwendung des Oral CDx-Diagnoseverfahrens sollte schon in allernächster Zeit die Früherkennungsrate von Mundhöhlenkarzinomen steigern und damit eine deutliche Reduktion der Mortalität und Morbidität erreichen.

Anmerkung nach Drucklegung: Die in diesem Artikel (Teil 2) vertretene Skepsis gegenüber der DNA-Zytometrie als alleiniges Kriterium bei der Dignitätsbewertung von oralen Präkanzerosen wurde in der Zwischenzeit insofern zusätzlich gestützt durch die Tatsache, dass sich Publikationen des Norwegischen Forschers JON SUDBO als Fälschungen erwiesen. Dessen Ergebnisse galten bekanntlich als wesentliche Stütze des unkritischen Enthusiasmus für die DNA-Zytometrie (vergl. „Stand der Dinge bei der Früherkennung maligner Veränderungen der Mundschleimhaut“, DZW 17 [206] 10–12).

Die Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. Arne Burkhardt
 Pathologisches Institut der Kreiskliniken Reutlingen
 ALK der Universität Tübingen
 Steinenbergstr. 31, 72764 Reutlingen