

Krebsfrüherkennung im Mundhöhlenbereich

Fortsetzung von Seite 1

Aus diesem Grund war die Krebsfrüherkennung im Mundhöhlenbereich bisher unbefriedigend und konnte nicht wesentlich zur Senkung der Mortalität beitragen. Eine deutlich höhere Sicherheit bei der Beurteilung der malignen Potenz einer Mundschleimhautläsion bringt die histologische Untersuchung der Exzisionsbiopsie, die allerdings einen invasiven Eingriff darstellt. Vor allem kann man hier – außer in gewissen Grenzfällen – beurteilen, ob bereits ein invasives Wachstum vorliegt und damit ein Frühkarzinom. Bei noch nichtinvasiven Prozessen wird eine Abweichung von der normalen Epitheldifferenzierung als Dysplasie histologisch definiert. Der Grad der Dysplasie einer präinvasiven Läsion muss derzeit als wichtigster Indikator der malignen Potenz angesehen werden, hochgradige Epitheldysplasien und Carcinomata in situ gelten als Präkanzerosen (Vorläuferläsionen) im engeren Sinne. Eine schematische Übersicht über die schrittweise Kanzerogenese des Mundschleimhautepithels gibt Abbildung 1. Allerdings bleibt die Dysplasiestadienuntersuchung trotz zahlreicher Objektivierungsversuche bis zu einem gewissen Grad subjektiv und ihr Vorhersagewert wird angezweifelt (Holmstrup et al. 2007). So besteht eine Fehlerbreite von etwa 3%, in denen Patienten auch mit geringgradigen oder mittelgradigen Dysplasien bei langfristiger Beobachtung ein Karzinom entwickeln (Maerker und Burkhardt, 1978). Ein weiteres Problem bei der Abklärung unklarer Mundschleimhautläsionen war bisher die Tatsache, dass sowohl Zahnärzte als auch Patienten bei der überwiegenden Anzahl der absolut harmlos erscheinenden Läsion vor einem invasiven Eingriff, d.h. einer Exzisionsbiopsie zurückschrecken. Da die Häufigkeit von im weitesten Sinne verdächtigen und damit abklärungspflichtigen Veränderungen der Mundschleimhaut in der erwachsenen Bevölkerung auf bis zu 25% geschätzt werden muss (Axéll, 1976) – wenn man Normvarianten mitberücksichtigt, sogar in über 50% (Morger et al. 2007, Studie an Schweizer Rekruten) wäre ein solches Vorgehen auch unverhältnismäßig und unrealistisch. Dies hat zu einer weitverbreiteten „Warten- und Beobachten-Haltung“ der behandelnden Zahnärzte und Oralchirurgen geführt.

Die Krebsfrüherkennung im Mundhöhlenbereich bisher unbefriedigend und konnte nicht wesentlich zur Senkung der Mortalität beitragen. Eine deutlich höhere Sicherheit bei der Beurteilung der malignen Potenz einer Mundschleimhautläsion bringt die histologische Untersuchung der Exzisionsbiopsie, die allerdings einen invasiven Eingriff darstellt. Vor allem kann man hier – außer in gewissen Grenzfällen – beurteilen, ob bereits ein invasives Wachstum vorliegt und damit ein Frühkarzinom. Bei noch nichtinvasiven Prozessen wird eine Abweichung von der normalen Epitheldifferenzierung als Dysplasie histologisch definiert. Der Grad der Dysplasie einer präinvasiven Läsion muss derzeit als wichtigster Indikator der malignen Potenz angesehen werden, hochgradige Epitheldysplasien und Carcinomata in situ gelten als Präkanzerosen (Vorläuferläsionen) im engeren Sinne. Eine schematische Übersicht über die schrittweise Kanzerogenese des Mundschleimhautepithels gibt Abbildung 1. Allerdings bleibt die Dysplasiestadienuntersuchung trotz zahlreicher Objektivierungsversuche bis zu einem gewissen Grad subjektiv und ihr Vorhersagewert wird angezweifelt (Holmstrup et al. 2007). So besteht eine Fehlerbreite von etwa 3%, in denen Patienten auch mit geringgradigen oder mittelgradigen Dysplasien bei langfristiger Beobachtung ein Karzinom entwickeln (Maerker und Burkhardt, 1978). Ein weiteres Problem bei der Abklärung unklarer Mundschleimhautläsionen war bisher die Tatsache, dass sowohl Zahnärzte als auch Patienten bei der überwiegenden Anzahl der absolut harmlos erscheinenden Läsion vor einem invasiven Eingriff, d.h. einer Exzisionsbiopsie zurückschrecken. Da die Häufigkeit von im weitesten Sinne verdächtigen und damit abklärungspflichtigen Veränderungen der Mundschleimhaut in der erwachsenen Bevölkerung auf bis zu 25% geschätzt werden muss (Axéll, 1976) – wenn man Normvarianten mitberücksichtigt, sogar in über 50% (Morger et al. 2007, Studie an Schweizer Rekruten) wäre ein solches Vorgehen auch unverhältnismäßig und unrealistisch. Dies hat zu einer weitverbreiteten „Warten- und Beobachten-Haltung“ der behandelnden Zahnärzte und Oralchirurgen geführt.



Abb. 2: Speziell für die Bürstenbiopsie entwickelte Bürste des OralCDx-Verfahrens. Je nach Lokalisation können das flache Ende oder die Zirkumferenz zur Entnahme eingesetzt werden.



Abb. 3: Der Pathologe beurteilt die vom Computer mit dem Oral CDx Verfahren selektierten Zellen der Zellgalerie und kontrolliert den Befund am Mikroskop.

stellung von Zelloberflächenantigenen, intrazellulären Komponenten und Produkten sowie Basalmembran- und Stromaveränderungen
 } In-situ-Hybridisierungen mit der Möglichkeit der Darstellung viraler Infektionen, wie etwa Papillomavirusinfektionen sowie Expression von tumorassoziierten Genen
 } Elektronenmikroskopie mit Darstellung von Mikroinvasion und Differenzierungsverlust.

Insbesondere die Darstellung von Onkogenen und Suppressoronkogenen mithilfe von Immunhistologie oder In-situ-Hybridisierung verspricht für die Zukunft wichtige Einblicke in den Prozess der oralen Kanzerogenese (Scully und Burkhardt 1993, Burkhardt 1996, Scully et al. 2003). Zahlreiche Veränderungen, wie etwa die Zunahme des proliferierenden Zellpools, der Verlust von hochmolekularen Zytokeratinen oder Alterationen von anderen immunhistologisch darstellbaren Differenzierungsprodukten, insbesondere im Bereich der Basalmembranzzone, und Zelladhäsionen können zwar zusätz-

bei der Diagnostik oraler Präkanzerosen kann von modifizierten Zytologieuntersuchungen, computerassistierten Quantifikationen und Zytometrie erwartet werden.“ Erste Untersuchungen bezüglich der Bedeutung der DNA-Zytometrie wurden bereits in den Siebziger- und Achtzigerjahren des vorigen Jahrhunderts vorgelegt (Ehlers 1972, Pfitzer und Pape 1975, Mittermayer et al. 1981). Ein Hauptproblem dieser Methode ist es, dass sogar ein großer Teil der manifesten Karzinome, mutmaßlich somit auch der präkanzerösen Veränderungen diploid oder „nahezu“ diploid (peridiploid) sind und somit durch diese Methode nicht erfasst werden. Die Problematik der DNA-Zytometrie wurde an anderer Stelle ausführlich besprochen (Burkhardt, 2006 b u. c). So kommen Lippman und Hong (2001) zu dem Schluss, dass ein einzelner molekularer Marker oder Markergruppe den Verlauf einer einzelnen oralen Leukoplakie nicht vorherbestimmen kann. Vielversprechender ist hier die sog. Multiparameterbildanalyse (Multiparameter image analysis), bei der verschiedene zytologische

Die Bürstenbiopsie

Die Bürstenbiopsie – eine Form der Abrasionszytologie – ist definiert als Entnahme von Zell- und Gewebematerial von Schleimhäuten mithilfe einer geeigneten Bürste (Abb. 2), 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 (vergl. Abb. 1).

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. Die einfache Exfoliativzytologie, die für die Früherkennung des Zervixkarzinoms große Erfolge brachte, hat sich trotz zahlreicher Versuche für die Mundhöhlen Schleimhaut nicht bewährt, da die stärker verhornte Schleimhaut ohne Umwand-

Erfolg haben hier – wie zuvor ausgeführt – Kombinationen von semiquantitativer DNA-Messung und morphometrischen Parametern (Multiparameter-Bildanalyse) aufzuweisen, wie sie u.a. in dem computerassistierten OralCDx-Verfahren für die Routinediagnostik zur Verfügung steht. Kein Verfahren ersetzt bisher die abschließende Beurteilung durch den erfahrenen Histo- und Zytopathologen (Tosi und Cottier 1989). Das Bürstenbiopsieentnahmeverfahren in Verbindung mit einer solchen speziellen, auf neutralem Netzwerk basierenden Multiparameterzellanalyse wird als OralCDx für die Mundschleimhaut angeboten und wurde im deutschsprachigen Raum von Drore Eisen (2004 a-e), Burkhardt (2006 a) und Driemel und Mitarbeiter (2007 a u. b) ausführlich vorgestellt und besprochen. Die Com-

cke 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.

Befundkategorien

Die mithilfe des OralCDx-Verfahrens erhobenen 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.

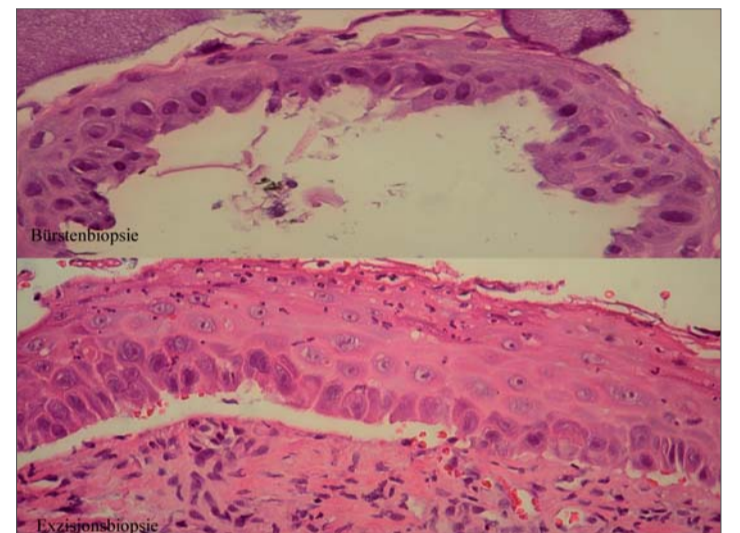


Abb. 4: Gegenüberstellung der mithilfe der Bürstenbiopsie gewonnenen vollständigen Epithellamelle (oben), Kategorie „positiv“, mit der anschließenden Exzisionsbiopsie, unten (Carcinoma in situ). In letzterem Material ist lediglich das subepitheliale Stroma zusätzlich erfasst.

puter-Assistenz erhöht die Sicherheit und Effizienz der Diagnostik und reduziert die „intra- und interobserver“ Subjektivität. Der Computer präsentiert aufgrund einer solchen Zell- und Gewebeanalyse eine Zellgalerie von 192 am stärksten von der Norm abweichenden Zellen, die vom Pathologen unter Kontrolle am Mikroskop befunden werden können (Abb. 3). Zusätzlich wird das Restgewebe an 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 OralCDx-Auswertung ist somit ein Verfahren, welches eine besondere, nicht-invasive Gewebeentnahme mit zytologischer und histologischer Untersuchung darstellt. Nichtinvasiv – allenfalls minimalinvasiv – 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 überbrückt somit das bisher bestehende, oben ausführlich geschilderte, Dilemma des Kliniklers, dass nämlich eine Lü-

Ein typisches Beispiel der Befundkategorien „positiv“ gibt Abbildung 4, an der man gleichzeitig sieht, dass nicht nur Einzelzellen wie im typischen Abstrich, sondern tatsächlich Gewebebänder, 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 OralCDx 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

Andere Neoplasien	Infektionen – Entzündung	Blasenbildende Dermatosen
– Speicheldrüsentumoren – Metastasen – Leukämien, Lymphome – Melanozytäre Tumoren (Nävus, malignes Melanom) – periphere odontogene Tumoren	– Entzündung – Granulationsgewebe – Ulkus – Massive Bakterienbesiedlung – Pilzbesiedlung (u.a. Candida) – Virale Infektionen (HSV, CMV, Virus-einschlusskörper)	– Pemphigus – Pemphigoid – Lichen planus

Tab. 1: Wichtige Zusatzbefunde beim Oral CDx-Verfahren.

liche Informationen über die Läsion liefern, sind jedoch insofern unspezifisch, als sie sich auch bei entzündlichen Prozessen und Zell-Lokomotion verändern (Burkhardt 1980, 1985 b, Jordan et al. 2001, 2002, Scully et al. 2003, Massano et al. 2006). Neue Entwicklungen machten es möglich, auch an zytologischen – d.h. ohne invasives Vorgehen gewonnenen Präparaten – molekular-pathologische und zytometrische Untersuchungen durchzuführen. Hierzu gehören: DNA-Zytometrie, Bildanalyse, Mikrosatelliten, nukleäre Organisationsregionen, Keratinanalysen, Onkogen- und Tumorsuppressororgananalysen (Garewal et al. 1993, Casartelli et al. 2000, Friedrich et al. 2000, Scheifele et al. 2002, Remmerbach et al. 2003, Mehrotra et al. 2006). In Verbindung mit der verbesserten Entnahmetechnik (Bürstenentnahme) hat dies zu einer Renaissance der Zytodiagnostik im oralen Bereich geführt. Entsprechend diesen Prämissen formulierte Burkhardt bereits 1985: „Fortschritt und Weiterentwicklung

und histologische Kriterien, ergänzt durch molekularbiologische Darstellung von malignitätsassoziierten Veränderungen synoptisch ausgewertet werden. Die Frage ist somit nicht mehr, ob eine computerassistierte Diagnostik brauchbar oder wichtig ist, sondern vielmehr welche Kombinationen von Kriterien und Markern am zuverlässigsten für ein gegebenes Problem sind und wie sie optimal und in Bezug auf Aufwand und Zeit vertretbar eingesetzt werden können (Tosi und Cottier 1989). Eine derartige Kombination einer Multiparameterbildanalyse mit semiquantitativer DNA-Auswertung und spezieller Bürstenentnahme von der Mundschleimhaut stellt die Bürstenbiopsie im Rahmen des sog. „OralCDx-Verfahrens“ dar. Durch die Bürstenentnahme von Zell- und Gewebematerial steht eine nichtinvasive und beliebig wiederholbare Technik zur Verfügung, die den Patienten kaum beeinträchtigt und die Lücke zwischen Mundhöhleninspektion und invasiver Exzisionsbiopsie schließt.

lungszone falsch-negativ Raten von 30–60% erbrachte (Dabelsteen et al. 1971, Folsom et al. 1972, Reddy et al. 1975, Zallen 1978). Sie gilt deshalb im Mundhöhlenbereich nicht als akzeptable Methode zur Krebsfrüherkennung.

Die computerassistierte Auswertung (OralCDx)

Da die „manuelle“ Auswertung von Bürstenbiopsien mit 50.000 bis 100.000 Zellen und Zellgruppen durch den Zytologen oder Pathologen nicht nur durch menschliche, subjektive Fehlerquellen belastet ist (Ermüdung, Übersehen nur einzelner atypischer Zellen), sondern auch sehr zeit- und personalaufwendig und damit kostenintensiv ist, ist dies für die Bearbeitung im Rahmen des erforderlichen Massenscreenings verdächtigter oraler Schleimhautläsionen kaum vertretbar. Deshalb lag es nahe, hier die modernen Möglichkeiten einer Computerauswertung heranzuziehen. Besonderen

Lösungsansätze

In den letzten Jahren hat es deshalb nicht an intensiven Bemühungen gefehlt, weniger invasive, objektive und zuverlässigere morphologische Malignitätsmarker zu entwickeln. Hierbei handelt es sich um:

- } Zytologie (Exfoliativ, Bürste, Feinnadelpunktat) ergänzt durch verschiedene molekularbiologische Untersuchungen und Computerassistenz
- } Quantifizierung morphologischer Parameter
- } Histochemische Färbungen und Enzymhistochemie
- } Immunhistochemie mit Dar-

Lokalisation	Häufigkeit in %
Planum buccale	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. 2: Verteilung der Lokalisationen bei 7.069 Bürstenbiopsien aus dem Oral- und Oropharynxbereich.

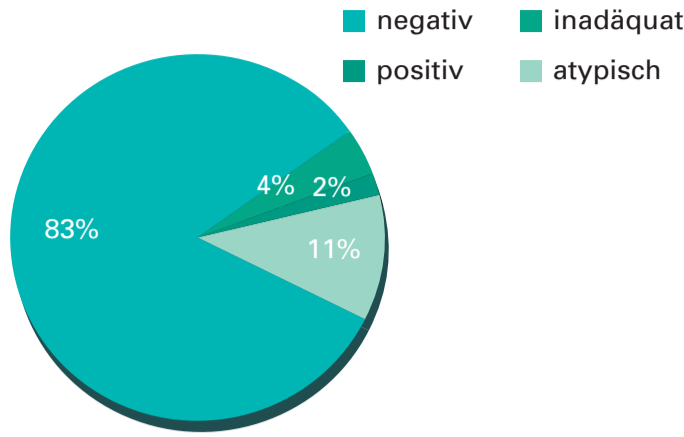


Abb. 5: Verteilung der Befundkategorien bei 7.069 mit OralCDx ausgewerteten Bürstenbiopsien der Mundschleimhaut.

sind. Diese Zellen können aus einer präkanzerösen oder karzinomatösen Läsion stammen, sie können aber auch aus benignen entzündlichen und regenerativen Veränderungen, wie Ulkus oder Lichen planus, stammen und somit noch reaktiver Natur sein. Für das klinische Vorgehen sind hier Erscheinungsbild und auch Zusatzbefunde (Tab. 1) mitentscheidend, z.B. bei Soorbesiedlung, eine antimykotische Therapie, bei massiver Bakterienbesiedlung eine lokale oder systemische Antibiotika-Therapie sowie bei Virusbefall (v.a. Herpes) ein Abwarten und/oder virostatische Maßnahmen sowie Entzündungsbehandlung. Wenn sich die Läsion in drei bis vier Wochen nicht zurückbildet, sollte eine Kontroll-Bürstenbiopsie oder eine invasive Exzisionsbiopsie durchgeführt werden.

Erfahrungen in den USA

Aufgrund der vorliegenden Daten hat sich dieses Verfahren in den USA seit 1999 als Screeningverfahren von abklärungsbedürftigen, aber nicht hochgradig maligne imponierenden Schleimhautläsionen bei über 200.000 Patienten bewährt. Hierzu liegt eine Reihe von einschlägigen Erfahrungsberichten aus den USA vor (Sciubba 1999, Christian 2002, Svirsky et al. 2004). Ca. 85 % der Patienten, bei denen negative Befunde erhoben wurden, wurde die Exzisionsbiopsie erspart. Die positiven Fälle (ca. 1 %) 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 Mammografie (13 %) oder den Pap-Test (unter 5 %) (Svirsky et al. 2002). Das Bürstenbiopsieverfahren mit OralCDx-Auswertung gilt heute in den USA als Standarduntersuchung und wird in den meisten Dental Schools gelehrt. Das Verfahren wird von der „American Dental Association“ (ADA) empfohlen und wurde mit dem angesehenen „seal of acceptance“ ausgezeichnet.

Erfahrungen in Deutschland

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 ± 13,7 Jahre und 47 Männer; 53,2 ± 11,5 Jahre) verglichen. 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. Inzwischen liegen Erfahrungen bei der Auswertung von weit über 10.000 Bürstenbiopsien mit dem OralCDx-Verfahren vor. Diese 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 müssen. Männer und Frauen waren in unserem Untersuchungsgut fast gleich häufig vertreten (M:F = 1:098), die häufigsten Entnahmelokalisationen waren das Planum buccale, alveoläre Schleimhaut, Gaumen, retromolares Dreieck und Zunge lateral (Tab. 2). Die Auswertung der 7.069 Bürstenbiopsien (aus den Jahren 2004 und 2005) ergab in 83 % einen eindeutig negativen Befund, das bedeutet, dass 5.380 Patienten eine invasive biopsische Abklärung erspart wurde (Abb. 5). 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 OralCDx-Verfahren werden diese Faktoren durch die Computer-Assistenz 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. es 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 hier das Vorgehen nach dem klinischen Bild und evtl. vorhandenen Zusatzbefunden, in der Regel wird je-

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. 3a: Ergebnisvergleich bei 177 Bürstenbiopsien von Mundschleimhautläsionen (OralCDx), die auch an Exzisionsbiopsien histologisch untersucht wurden (Histologie).

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			391	5,54
Summe	5.805	807	149	308	7.069	

Tab. 3b: Wichtige Zusatzbefunde bei 2.516 Bürstenbiopsien der Mundschleimhaut mit OralCDx-Auswertung, n = 7.069.

doch in diesen Fällen eine biopsische Abklärung empfohlen. Das Verfahren ist aufgrund der nichtinvasiven Entnahmemethode beliebig oft wiederhol-

bar. Mit zunehmender Anwendung konnte eine deutliche Abnahme an inadäquaten Probenentnahmen beobachtet werden; von anfänglich 8 % auf

jetzt insgesamt 4 %. Eine Studie von Kosicki und Mitarbeitern (2007) an 100 Patienten der Kli-

Fortsetzung auf Seite 12 PN

ANZEIGE

6. Jahrestagung der DGKZ

Funktion und Ästhetik
15./16. Mai 2009_Hamburg
Sofitel Hamburg Alter Wall

freitag programm zahnärzte · 15. Mai 2009

Wissenschaftliche Vorträge im Mainpodium

Prof. Dr. Martin Jörgens/Düsseldorf
Funktionsdiagnostik in der ästhetisch-orientierten Facharztpraxis – eine Bestandsaufnahme

Prof. Dr. Klaus-Ulrich Benner/München
Anatomie des Kiefergelenks – Demonstration des craniomandibulären Systems am Humanpräparat

Prof. Dr. Axel Bumann/Berlin
3-D-Röntgendiagnostik im Rahmen der Funktionsdiagnostik und Ästhetikplanung bei Asymmetrien

Prof. Dr. Heinz H. Renggli/Nijmegen (NL)
Parodontologie, Funktion und rot-weiße Ästhetik

Priv.-Doz. Dr. Nezar Watted/Würzburg
Kieferorthopädie, Ästhetik, Funktion (Arbeitstitel)

Dr. Peter Gehrke/Ludwigshafen
Prothetik, Zirkon, Implantat, Funktion (Arbeitstitel)

Dr. Walter Devoto/Sestri Levante (I)
Kompositrestaurationen im Front- und Seitenzahnbereich als ästhetische und funktionelle Alternative*

Dr. Ronald Goodlin/Aurora (CAN)
How to develop a functional occlusion using diagnostic wax up and provisionals*

Prof. Dr. Axel Zöllner/Witten
Funktion in Ballance – präventive Schmerztherapie?

Dr. Jürgen Wahlmann/Edewecht
Funktionelle Aspekte konventioneller Veneers

Dr. Jens Voss/Leipzig
Funktionell & ästhetisch – Frontzahnversorgung mit Non-Prep-Veneers

Dr. Carmen Anding/Bern (CH)
Ästhetische Zahnkorrekturen mit Komposit – es geht auch ohne Bohrer

Eric Nelson/Madison (USA)
8 Essentials to Marketing Cosmetic Dentistry*

Karin Gräfin von Strachwitz-Helmstatt/München
Kosmetisch/ästhetische Eingriffe und ihre juristischen Risiken

* Vorträge in Englisch

freitag programm helferinnen · 15. Mai 2009

Zertifiziertes Seminar zur Hygienebeauftragten

Iris Wälter-Bergob/Meschede
Rechtliche Rahmenbedingungen für ein Hygienemanagement
Anforderungen an die Aufbereitung von Medizinprodukten
Wie setze ich die Anforderungen an ein Hygienemanagement in die Praxis um?
Überprüfung des Erlernten

samstag programm zahnärzte · 16. Mai 2009

Teilnahme an bis zu drei Workshops/Seminaren Themenschwerpunkte u. a.

Dr. Walter Devoto/Sestri Levante (I)
Schichttechnik nach Lorenzo Vanini im Front- und Seitenzahnbereich – direkte und indirekte Techniken (kombinierter Theorie/Praxis-Kurs)

Dr. Jens Voss/Leipzig
Minimalinvasive Frontzahnästhetik – Non-Prep-Veneers

Dr. Carmen Anding/Bern (CH)
Ästhetisch ansprechende Glasfaser-Kompositrestaurationen: Brücken – Schienungen – Wurzelstifte – anschauliches Step-by-Step-Vorgehen in der zahnärztlichen Praxis

parallelveranstaltungen

IGÄM „Unterspritzungstechniken zur Faltenbehandlung im Gesicht“

1. Kurs (Freitag): Hyaluronsäure-/Milchsäureimplantate
2. Kurs (Samstag): Botulinumtoxin

Perfect Smile

Das Konzept für die perfekte Frontzahnästhetik (Samstag)
Nähere Informationen finden Sie auf www.oemus.com

organisatorisches

Veranstalter/Organisation: OEMUS MEDIA AG, Holbeinstraße 29, 04229 Leipzig
Tel.: 03 41/4 84 74-3 08, Fax: 03 41/4 84 74-2 90

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. Martin Jörgens/Düsseldorf

Kongressmoderation: Dr. Jens Voss/Leipzig

Praxisstempel

Faxantwort
03 41/4 84 74-2 90

Bitte senden Sie mir das Programm zur 6. Jahrestagung der DGKZ am 15./16. Mai 2009 in Hamburg zu.

PN 5/08

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

Tab. 4: Indikationen der oralen Bürstenbiopsie.

PN Fortsetzung von Seite 11

nik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Zürich mit Mundschleimhautläsionen, die wegen ihres absolut harmlosen Aussehens nicht einer 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 invasi-

ves Plattenepithelkarzinom (G2) nachgewiesen werden. Außerdem fanden sich bei beiden Kategorien insgesamt neun Fälle mit Dysplasie (vier schwer, einer mittelgradig, einer 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. Von großer klinischer Bedeutung sind die Zusatzbefunde (Tab. 1), die neben der diagnostischen Klassifikation erhoben werden. Deren Verteilung ist in Tabelle 3 dargestellt. Zusatzbefunde fanden sich in über ein Drittel der Fälle. Für deren Erhebung ist insbesondere das Paraffin-Blockmaterial hilfreich – v.a. um ulzeröse Läsionen und Pilzbesiedlungen mit Epithelinvasion zu erkennen. Von besonderer Bedeutung ist die Soor-Pilzbesiedlung (Candidose) bei 358 Patienten (5,07 %). Diese findet sich auch häufiger in der Kategorie „negativ“ und bringt somit auch diesen 269 Patienten einen zusätzlichen Nutzen für die Therapie, da dieser Befund ausschließlich dann erhoben wird, wenn tatsächlich eine Epithelinvasion nachgewiesen wird. Die Candidabesiedlung gilt als Risikofaktor bei der Kanzerogenese. Auch das Vorliegen starker entzündlicher Veränderungen sowie eine massive bakterielle Be-

siedlung sind für die klinische Beurteilung der Läsionen und das weitere Vorgehen von Bedeutung, insofern als eine antibiotische und eventuell sonstige entzündungshemmende Therapie eingeleitet werden kann und bei darauffolgender Regression einen benignen Charakter der Läsion wahrscheinlich macht. In 49 Fällen lagen virusassoziierte 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.

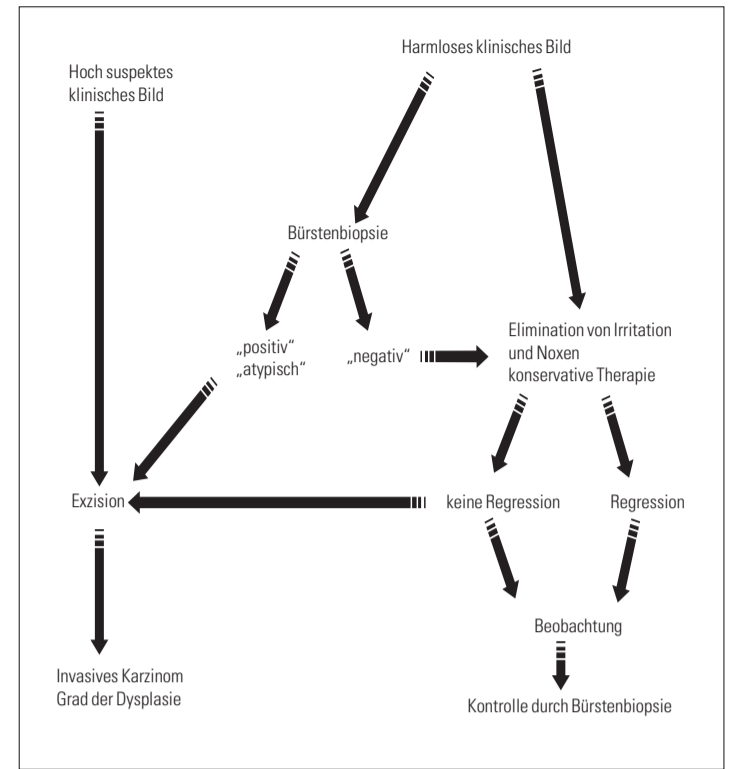


Abb. 6: Diagnostisches Vorgehen („Flowdiagramm“) bei unklaren Mundschleimhautläsionen. Linke Säule: invasives Vorgehen, rechte Säule: konservatives Vorgehen. Die Bürstenbiopsie bildet die bisher fehlende Brücke zwischen beiden Säulen.

Indikation und Kontraindikation

Die Indikationen und Kontraindikationen der Bürstenbiopsie mit OralCDx-Auswertung sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Das Schema (Abb. 6) zeigt, dass die Bürstenbiopsie mit computerassistierter Auswertung die Lücke zwischen klinischer Beobachtung und invasivem diagnostischen Vorgehen schließt und heute bei der Abklärung von Mundschleimhautläsionen einen festen Platz einnimmt (Friedrich und Burkhardt 2007). Wichtig ist, dass das OralCDx-Verfahren kein Screening Verfahren für „mundgesunde“ Personen/Patienten darstellt, wie dies die „Pap“-Untersuchung beim Gebärmutterhalskrebs der Frau ist, sondern eine Abklärungsdiagnostik darstellt. Es ist auch

handlung bzw. Prävention. Erst in den letzten Jahren gibt es durch die Entwicklung der sog. „Bürstenbiopsie“ mit computerassistierter Auswertung konkrete Ansätze zu einer breitgefächerten „Abklärungsdiagnostik“ von verdächtigen Mundschleimhautläsionen im Hinblick auf ihre maligne Potenz. Dies hat in den Vereinigten Staaten erstmals zu beachtenswerten und erfolgreichen Öffentlichkeitskampagnen zur Früherkennung von Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms in den Jahren 2001 und 2003 durch die American Dental Association (ADA) geführt. Das hierbei empfohlene, sog. „OralCDx Testverfahren“ konnte inzwischen an über 200.000 Patienten, vor allem in den Vereinigten Staaten, eingesetzt werden, wobei Tausende von Risikopatienten identifiziert und einer frühzeitigen Behandlung zugeführt werden konnten (Svirsky et al. 2002, Frist 2003, Eisen 2004). Seit dem Jahre 2003 ist dieses Verfahren auch in den deutschsprachigen Ländern eingeführt. Jetzt verfügt der Zahnarzt und Oralchirurg mit der Bürstenbiopsie über ein Mittel, um einfach, schnell und mit hoher Sicherheit zu bestimmen, ob eine suspekte Mundschleimhautläsion harmlos, 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. 6), ohne den Patienten zu belasten. Hierdurch wird auch in Deutschland ein epidemiologisch relevanter Einsatz möglich gemacht. Die verbreitete Anwendung des OralCDx-Verfahrens sollte somit schon in allernächster Zeit die Früherkennungsrate von Mundhöhlenkarzinomen steigern und damit eine deutliche Reduktion der Mortalität und Morbidität erreichen. □

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

Tab. 5: Kontraindikationen der oralen Bürstenbiopsie.

kein diagnostisches Verfahren für das klinisch manifeste, fortgeschrittene Mundhöhlenkarzinom; vielmehr sollen hierdurch dissimulierende, klinisch manifeste Karzinome entlarvt werden und krebssimulierende, benigne Schleimhautläsionen als harmlos bestätigt werden.

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 Diagnose haben zu einer konstant hohen Mortalitätsrate geführt. Hiermit verbunden ist in vielen Fällen eine extrem belastende Erkrankung mit Gesichtsentstellung und sozialer Isolation. Durch die Entfernung von Tumorfrühstadien oder besser von prä-malignen Veränderungen können die betroffenen Patienten geheilt werden; das Erkennen dieser Läsionen ist somit von äußerster Wichtigkeit für eine erfolgreiche Be-

PN Adresse

Prof. Dr. med. A. Burkhardt
Dr. med. Dr. rer. nat. A. M. Burkhardt
Pathologie Praxis Reutlingen
Obere Wässere 3-7
72764 Reutlingen
E-Mail:
pathologiepraxis@arcor.de

ANZEIGE

NACHRICHTEN

STATT NUR ZEITUNG LESEN!

Fax an 03 41/4 84 74-2 90

www.pn-aktuell.de

PN Die Zeitung für Parodontologie, Implantologie und Prävention

Ja, ich abonniere die **PN Parodontologie Nachrichten** für 1 Jahr zum Vorteilspreis von € 40,00 (inkl. gesetzl. MwSt. und Versand) Das Abonnement verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn es nicht sechs Wochen vor Ablauf des Bezugszeitraums schriftlich gekündigt wird (Poststempel genügt).

Datum Unterschrift

Name _____

Vorname _____

Straße _____

PLZ/Ort _____

Telefon _____

Fax _____

E-Mail _____

Widerrufsbelehrung:
Den Auftrag kann ich ohne Begründung innerhalb von 14 Tagen ab Bestellung bei der OEMUS MEDIA AG, Holbeinstraße 29, 04229 Leipzig schriftlich widerrufen. Rechtzeitige Absendung genügt.

Datum Unterschrift

OEMUS MEDIA AG
Holbeinstraße 29, 04229 Leipzig
Tel.: 03 41/4 84 74-0, Fax: 03 41/4 84 74-2 90
E-Mail: grasse@oemus-media.de

