
Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef
Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs
Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant
Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettl, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich
K.W. Grätz, Zürich
Ch. Hämmerle, Zürich

N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich
S. Paul, Zürich
T. Peltomäki, Zürich

M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P. Schüpbach, Horgen
J. Türp, Basel
H. van Waas, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

Publisher
Herausgeber
Editeur
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion
Prof. Jürg Meyer
Universitätskliniken für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

CDx-Bürstenbiopsie – Ein Hilfsmittel zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms

Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war die Evaluation der CDx-Bürstenbiopsie als Screeningmethode bei Mundschleimhautveränderungen, die klinisch vom Untersucher als benigne eingestuft wurden und deshalb nicht a priori einer Biopsie zugeführt worden wären. Im Rahmen der wöchentlich stattfindenden Schleimhautsprechstunden wurden bei 100 Patienten an zum Teil mehreren Stellen insgesamt 118 Bürstenbiopsien durchgeführt. 79 Patienten hatten einen negativen Befund, bei 14 Patienten wurden mittels der Bürstenbiopsie atypische epitheliale Zellen diagnostiziert und sechs Patienten wurden positiv auf Dysplasie oder Karzinom getestet. Vier Bürstenbiopsate von vier Patienten waren inadäquat. Alle Patienten mit einem Testergebnis «atypisch», «positiv» und «inadäquat» wurden anschliessend biopsiert.

Bei 14 «atypischen» CDx-Tests (14 Pat.) und sieben CDx-Tests (sechs Pat.) mit der Kategorie «positiv» ergaben sich folgende histologische Diagnosen: Karzinom (4), schwere Dysplasie (4), mittelschwere Dysplasie (1), leichte Epitheldysplasie (4). Bei acht Patienten mit atypischen CDx-Befunden wurde keine Dysplasie nachgewiesen.

Mit der Methode der oralen CDx-Bürstenbiopsie steht uns eine wenig invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, Leukoplakien und Erythroplakien zu überwachen und darüber hinaus Plattenepithelkarzinome früh zu erkennen.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 222–227 (2007)

Schlüsselwörter: Mundschleimhautveränderungen, orale CDx-Bürstenbiopsie, Screeningmethode

Zur Veröffentlichung angenommen: 18. November 2006

Korrespondenzadresse:

Daniel M. Kosicki
Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
und Kieferchirurgie, Zentrum für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde der Universität Zürich,
Poliklinik für Orale Chirurgie
Plattenstr. 11, 8032 Zürich
Tel. 044 634 32 90, Fax 044 634 43 28
E-Mail: danielkosicki@mac.com

DANIEL M. KOSICKI¹, CHANTAL RIVA¹,
GION F. PAJAROLA¹, ARNE BURKHARDT²
und KLAUS W. GRÄTZ¹

¹ Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und
Kieferchirurgie, Zentrum für Zahn-, Mund- und
Kieferheilkunde der Universität Zürich, Schweiz

² Pathologisches Institut, Kreiskliniken Reutlingen,
Deutschland

Einleitung

Das Mundhöhlenkarzinom gehört zu den häufigen bösartigen Tumoren des Menschen. In Europa liegt die Inzidenz bei 3–5%, wobei in der Schweiz jährlich 620 Männer und 260 Frauen an dieser schweren Krebsform erkranken (VEREINIGUNG SCHWEIZERISCHER KREBSREGISTER 2005). Wenn auch in den letzten Jahrzehnten Fortschritte in der chirurgischen Therapie und in der Radio- und Chemotherapie erzielt wurden, ist es nicht gelungen, die ungünstige Prognose dieser malignen Erkrankung zu verbessern (HOWALDT et al. 2000). Während die Fünfjahresüberlebensrate bei einer frühen Diagnose und lokalisiertem Befund bei

etwa 80% liegt, sinkt diese Rate in der gleichen Beobachtungszeit bei Patienten mit bereits vorhandenen Fernmetastasen oder bei T4-Tumoren ohne Metastasen auf 20% (SCIUBBA 1999). Daraus wird ersichtlich, dass nur die Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms und somit dessen Operabilität (HOWALDT et al. 2000) die Prognose entscheidend zu verbessern vermag. Hinter jeder unklaren oder harmlos aussehenden Mundschleimhautveränderung kann sich potenziell eine Vorstufe oder bereits ein manifestes Plattenepithelkarzinom verbergen. Umgekehrt können benigne Mundschleimhautläsionen Vor- und Frühstadien des Karzinoms simulieren (dissimulierende Karzinome) (BURKHARDT 2006a). Nur die frühzeitige Abklärung mittels einer Biopsie würde uns dem Ziel näher bringen, die hohe Mortalitätsrate des Mundhöhlenkarzinoms zu senken.

In Anbetracht der häufigen harmlosen Mundschleimhautläsionen wäre es aber unverhältnismässig, jeden Mundschleimhautbefund der invasiven Biopsie zuzuführen. Seit Oktober 2003 wird in unserer Klinik routinemässig die wenig invasive Bürstenbiopsie angewendet, um ohne grossen technischen Aufwand die Dignität von Mundschleimhautveränderungen abzuklären. Ziel dieser Untersuchung war es, zu prüfen, ob die Bürstenbiopsie und die anschliessende computerassistierte Analyse als Screeningmethode bei Mundschleimhautveränderungen für den Zahnarzt geeignet ist.

Material und Methoden

An der Poliklinik für Orale Chirurgie der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kieferchirurgie der Universität Zürich wurden im Rahmen der wöchentlich stattfindenden Schleimhautsprechstunden von Oktober 2003 bis August 2005 100 Patienten mit auffälligen Schleimhauteffloreszenzen untersucht und einer CDx-Bürstenbiopsie unterzogen. Diese fand überall dort Anwendung, wo die Schleimhautveränderung zwar als klinisch auffällig, jedoch als benigne beurteilt wurde. Nebst der allgemeinmedizinischen und speziellen Anamnese wurde das Alter, Geschlecht und der Nikotinabusus erhoben. Die klinische Untersuchung umfasste neben der extraoralen Inspektion die intraorale Befunderhebung. Die Region und die Morphologie der Mundschleimhautveränderung wurden dokumentiert sowie eine allfällige Beziehung der Effloreszenz zur Umgebung und Charakteristika der Palpation. Sämtliche Befunde wurden fotografisch dokumentiert. Orale Läsionen mit unveränderter Schleimhautoberfläche (Fibrome, Pigmentierungen) wurden von der Bürstenbiopsie ausgeschlossen. Bei ulzerösen Läsionen wurde nur der Randbereich des Ulkus mit der Bürstenbiopsie abgeklärt. Die Bürstenbiopsie wurde von insgesamt 17 Zahnärzten und Ärzten durchgeführt (Assistenzärzte und -zahnärzte und Oberärzte).

Der OralCDx-Test (pluradent AG & Co KG, D-63067 Offenbach) besteht aus drei Teilen: Die Bürstenbiopsie der Mundschleimhaut, die computerassistierte Analyse und die Beurteilung der repräsentativen Zellen durch den Pathologen. Das uns vom Pathologischen Institut Reutlingen (D) zur Verfügung gestellte Testkit (OralCDx) beinhaltet mehrere Komponenten: Ein Patientenbegleitschein, eine sterile Bürste, ein Glasobjektträger, Fixationsalkohol und ein Röhrchen mit Fixationsflüssigkeit.

Alle Biopsien wurden mit der gelieferten sterilen Bürste durchgeführt. Die Bürste wurde vorher mit Patientenspeichel angefeuchtet und mit leichtem Druck und kreisenden Bewegungen mehrmals an der Entnahmestelle appliziert. Die zurückgebliebene punktförmige Blutung deutete auf die Entnahme von Zellen aller Zellschichten hin. Eine vorgängige Anästhesie war nicht nötig.

Das Probenmaterial wurde anschliessend unverzüglich auf dem Objektträger ausgestrichen. Anschliessend wurde das Fixationsmittel, das Alkohol und eine Karbowachskomponente enthält, auf den Objektträger getropft. Nach etwa 15 Minuten war der Objektträger luftgetrocknet und konnte in den mitgelieferten Plastikbehälter versorgt werden. Zusätzlich wurde die Bürste in das Plastikröhrchen, das Fixationsflüssigkeit enthält, gegeben. Für jede Biopsiestelle wurde ein separates Testkit mit Begleitschein verwendet. Das Probenmaterial wurde an das OralCDx-Labor in Reutlingen (D) eingesandt. Alle Proben wurden nach Papanicolaou gefärbt und vom OralCDx-Computersystem auf atypische Zellen untersucht.

Der Computer analysierte und präsentierte eine Zellgalerie von 192 am stärksten von der Norm abweichenden Zellen (BURKHARDT 2006b). Die Diagnose stellte ein Zytopathologe, der die vom Computer identifizierten Zellen in einer Zellgalerie und zusätzlich das in Paraffin eingebettete Gewebematerial an der Bürste beurteilte. Die Diagnosen wurden in vier Kategorien aufgeteilt: 1) negativ für epitheliale Atypien, 2) positiv für Dysplasie oder Karzinom, 3) atypische epitheliale Zellen, die einer weiteren Abklärung bedürfen, 4) ungenügendes Material, Biopsie durchführen.

Alle Patienten mit positiven Resultaten, mit epithelialen Atypien und ungenügendem Zellgut wurden einer Biopsie unterzogen, um eine genaue histologische Diagnose zu erhalten. Die histologische Diagnostik erfolgte am Pathologie-Institut für biopsische Diagnostik (Prof. Dr. Makek) in Zürich und am Institut für Klinische Pathologie des Universitätsspitals Zürich (Prof. Dr. Moch). Ein Patient wies zwei Wochen nach der Bürstenbiopsie wieder blande Mundschleimhautverhältnisse auf, sodass keine Biopsie mehr nötig war.

Resultate

Von Oktober 2003 bis August 2005 wurden von 100 Patienten insgesamt 118 Abstriche zur zytologischen Untersuchung mit Hilfe der Bürstenbiopsie gewonnen. Das Durchschnittsalter der 63 Männer und 37 Frauen betrug 55,6 Jahre (26 bis 84 Jahre), bei den Frauen 57,3, bei den Männern 53,9 Jahre (Abb. 1). Bei 79 Patienten (93 Bürstenbiopsien) war die zytologische Diagnose «negativ für epitheliale Atypien». Bei 14 Patienten wurde mittels des CDx-Tests Zellatypien nachgewiesen, während bei sechs Patienten (sieben CDx-Tests) die Diagnose «positiv für Dysplasie oder Karzinom» gestellt wurde (Tab. I). Ein Patient zeigte an zwei Entnahmestellen einen positiven Befund. Drei Patienten wiesen jeweils an einer Entnahmestelle einen negativen Befund auf, während eine zweite Schleimhautveränderung Zellatypien auf-

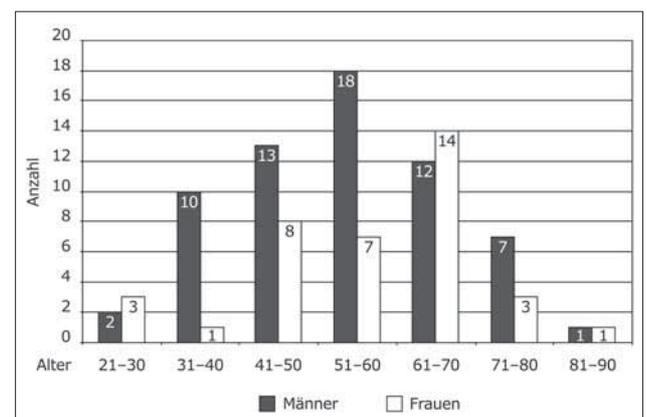


Abb. 1 Altersverteilung

Tab. I OralCDx-Befunde

OralCDx-Befunde	Anzahl CDx-Biopsien
negativ	93
atypisch	14
positiv	7
ungenügend	4

wies. Vier Bürstenbiopsate waren mangels eines ausreichenden Zellgutes aus allen drei Epithelschichten nicht auswertbar. Bei letzterer Gruppe ergab die nachfolgende Biopsie je eine Epithelhyperplasie und eine Parakeratose. Ein Patient mit ungenügend entnommenem Probenmaterial zeigte nach drei Wochen blande Mundschleimhautverhältnisse, sodass keine weiteren Abklärungen unternommen werden mussten.

Bei sechs Patienten (sieben CDx-Tests) mit der Kategorie «positiv» ergaben sich folgende histologische Diagnosen: Zwei Karzinome (G2), drei schwere Dysplasien und zwei leichte Dysplasien (Tab. II). Bei 14 Patienten mit der CDx-Test-Kategorie «atypisch» erbrachte die histologische Untersuchung zwei Karzinome, eine schwere Dysplasie, eine mittelschwere Dysplasie

und zwei leichte Dysplasien. Bei acht Fällen dieser Kategorie wurde keine Dysplasie nachgewiesen (Tab. III). Somit konnte insgesamt bei zwei Patienten der Kategorie «atypisch» und zwei Patienten der Kategorie «positiv» durch die histologische Untersuchung ein mässig differenziertes (G2), invasives Plattenepithelkarzinom in einem frühen Stadium (Stage I) nachgewiesen werden. In den übrigen Fällen mit atypischem Befund fanden sich ein Plattenepithelpapillom, Hyperkeratosen, Epithelhyperplasien, subepitheliale Fibrosen und unspezifische Entzündungen. Bei Patienten mit negativem CDx-Befund waren die Leukoplakie und die Hyperkeratose die meistgestellten klinischen Arbeitsdiagnosen (Tab. IV). Die meisten epithelialen Atypien betrafen die Wangenmucosa (Tab. V). Der positiv voraussagbare Wert (PPV), d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei einer Läsion mit einem positiven oder atypischen Bürstenbefund histologisch eine Dysplasie oder ein Plattenepithelkarzinom herausstellte, betrug für die atypischen Befunde (sechs von 14 Proben) 42,9% und für die positiven Befunde 100% (sieben von sieben Proben) (Tab. VI).

Von 100 Patienten waren 45 Nichtraucher. Bei 40 Rauchern, vom Genussraucher bis Nikotinabusus von 40 Zigaretten pro Tag,

Tab. II Profil von 6 Patienten mit «positiven» OralCDx-Befunden

Pat.-Nr.	Alter	Patienten			Entnahmestelle	Farbe	Läsionen Histologie / Diagnose
		Geschlecht	Tabak				
1	58	w	20 Zig./d		Alveolarmucosa	weiss	Hyperorthokeratose, leichte Dysplasie
2	62	m	selten Pfeife		Wangenmucosa	weiss	Hyperparakeratose, Hyperplasie, Candida, leichte Dysplasie
3	43	w	40 Zig./d		weicher Gaumen	weiss	Hyperorthokeratose, schwere Dysplasie
4	59	m	60 Zig./d		Zungenrand	weiss	Hyperparakeratose, schwere Dysplasie
4	59	m	60 Zig./d		Mundboden	weiss	Hyperparakeratose, schwere Dysplasie
5	56	m	40 Zig./d		Mundboden	weiss	verhornendes Plattenepithelkarzinom (G2), Stage I
6	48	m	30 Zig./d		retrom. Dreieck	rot	verhornendes Plattenepithelkarzinom (G2), Stage I

Tab. III Profil von 14 Patienten mit «atypischen» OralCDx-Befunden

Pat.-Nr.	Alter	Patienten			Entnahmestelle	Farbe	Läsionen Histologie / Diagnose
		Geschlecht	Tabak				
1	61	m	10 Pfeifen/d		Wangenmucosa	weiss	Plattenepithelpapillom
2	43	m	20 Zig./d		Gingiva	weiss	subepitheliale Fibrose
3	58	m	selten Zigarre		Wangenmucosa	rot-weiss	Hyperorthokeratose/Hyperplasie/Entzündung
4	41	m	20 Zig./d		Wangenmucosa	weiss	Hyperorthokeratose/Hyperplasie/Candida
5	69	w	kein		harter Gaumen	rot	Hyperplasie/Entzündung
6	68	w	kein		Gingiva	weiss	Parakeratose
7	57	m	20 Zig./d		retrom. Dreieck	weiss	Orthokeratose/Hyperplasie
8	62	w	kein		retrom. Dreieck	weiss	Parakeratose/Hyperplasie
9	46	w	kein		Mundboden	weiss	verruköse Hyperorthokeratose, Hyperplasie, leichte Dysplasie
10	64	w	kein		Alveolarmucosa	weiss	Hyperorthokeratose, leichte Dysplasie
11	55	m	kein		Wangenmucosa	rot-weiss	Hyperparakeratose, Hyperplasie, mittelschwere Dysplasie
12	43	m	kein		Wangenmucosa	weiss-rot	Hyperparakeratose, Koilozytose, schwere Dysplasie
13	71	w	kein		Mundboden	rot	verhornendes Plattenepithelkarzinom (G2), Stage I
14	56	w	10 Zig./d		Zungenrand li	weiss-rot	verruköses Plattenepithelkarzinom (G2), Stage I

Tab. IV Klinische Arbeitsdiagnosen bei «negativen» OralCDx-Befunden (n = 93)

Leukoplakie	45
Hyperkeratose	33
Lichen ruber mucosae	5
Lichenoid	3
Raucherleukoplakie	3
Erythroplakie	2
lingua plicata	1
Ulcus	1

wurde die Diagnose «negativ für Zellatypien» gestellt. Bei drei Rauchern war das Testergebnis «inadäquat», und bei je sechs Rauchern war der Befund der Bürstenbiopsie «positiv» beziehungsweise «atypisch».

Diskussion

Im Gegensatz zur klassischen Exfoliativzytologie, bei der nur oberflächliche Zellschichten gewonnen werden können, werden mit der Methode der oralen Bürstenbiopsie Zellen wenig invasiv aus allen drei Schichten des Epithels mit Basal-, Intermediär- und superfiziellen Zellen entnommen (EISEN 2000). Wenig invasiv deshalb, weil die Basalmembran, die bei der Regeneration des Epithels als Schiene dient, nur geringste Verletzungen (kleinste Blutaustritte) erleidet. Bei einer korrekten Probeentnahme ist daher eine *Restitutio ad integrum* schnell möglich. Subepitheliale Läsionen (Fibrome, Pigmentierungen) mit unveränderter Mundschleimhautoberfläche sowie ulzeröse Mundschleimhautveränderungen sollten nicht mittels der Bürstenbiopsie abgeklärt werden. Bei intakter Mundschleimhautoberfläche wird der subepitheliale Prozess nicht erfasst, sondern in der Regel nur das unveränderte Oberflächenepithel. Bei Ulzerationen fehlt das Epithel, und es kommen nur unspezifische entzündliche Elemente zur Darstellung. Deshalb sollte bei ulzerösen Prozessen die Probeentnahme nur im Randbereich des Ulkus erfolgen.

Tab. V OralCDx-Befunde nach Lokalisation

Lokalisation	OralCDx-Befunde				Summe
	negativ	atypisch	positiv	ungenügend	
Mundboden	5	2	2	–	9
Alveolarmukosa	4	1	1	–	6
Wangenmukosa	23	5	1	1	30
Gingiva	16	2	–	–	18
Zungenrand	24	1	1	1	27
Zungenspitze	2	–	–	–	2
Retromolares Dreieck	13	2	1	1	17
Harter Gaumen	4	1	–	1	6
Weicher Gaumen	2	–	1	–	3

Tab. VI Vergleich zwischen OralCDx und Biopsie

CDx	Histologie				Plattenepitelkarzinom (G2)	Summe
	keine Dysplasie	leichte Dysplasie	mittelschwere Dysplasie	schwere Dysplasie		
negativ	–	–	–	–	–	–
atypisch	8	2	1	1	2	14
positiv	0	2	0	3	2	7
ungenügend	4 / 3	0	0	0	0	4 / 3
Summe	12 / 11	4	1	4	4	25 / 24

Die Erfassung der Basalzellen ist eine obligate Forderung der OralCDx-Bürstenbiopsiemethode. EISEN (2005) sieht in diesem Charakteristikum einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Abstrichverfahren, da die Basalzellschicht bei Präkanzerosen oft die einzige Zellschicht ist, in der abnorme Zellen vorhanden sind.

Als weitere Früherkennungsmethode des Mundhöhlenkarzinoms ist die DNS-Bildzytometrie zu nennen, bei der der DNS-Gehalt der Kerne gemessen wird (BORG et al. 1992, GHAREMANI et al. 1994). Dabei wird der molekulare Marker der chromosomalen Aneuploidie (Chromosomenaberrationen) als eindeutiger Marker für Malignität angesehen (DUESBERG et al. 2004).

Die klassische Exfoliativzytologie erwies sich wegen der ungenügenden Spezifität und Sensitivität als zu wenig verlässlich (OGDEN et al. 1997). Durch die Verfeinerung der Messtechniken und die kombinierte Auswertung der exfoliativen Zytologie und der DNS-Bildzytometrie wurden vielversprechende Resultate ausgewiesen (MARAOKI et al. 2004, REMMERBACH et al. 2004). Bei einer alternativen Abstrichmethode wurde in diagnostischen Notfällen, d.h. bei zweifelhaften oder dringend verdächtigen zytologischen Befunden, die DNS-Zytometrie eingesetzt (REMMERBACH et al. 2004). Die Messung der optischen Dichte erfolgt mithilfe eines Mikroskops und eines computerunterstützten Bildanalyse-systems. Dazu werden nach dem Zufallsprinzip mindestens 300 Zellkerne beurteilt. So entstehen DNS-Histogramme, die in DNS-diploid, DNS-polyploid und DNS-aneuploid eingeteilt werden. Speziell gesucht wird nach Zellen mit einem für Malignität pathognomonischen DNS-Gehalt grösser als 9c (1c entspricht der DNS-Menge eines einfachen, diploiden Chromosomensatzes).

EISEN (2005) kritisiert an dieser Technik, dass die Bestimmung nur eines Parameters problematisch sein könnte. Da in der Exfoliativzytologie nur oberflächliche Zellschichten abgetragen würden, fehlten hier die Basalzellen als Stammzellen, deren Kerne abnorm verändert sein könnten. Des Weiteren würden die Kerne in den oberen und mittleren Zellschichten aufgelöst, was deren Erfassung zusätzlich erschweren würde. BECKER et al. (2005)

sprechen der OralCDx-Methode eine niedrige Spezifität zu; sie stelle nur eine Verdachtsdiagnose und gegebenenfalls eine Indikation zur Biopsieentnahme.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass die trans-epitheliale Bürstenbiopsie und die anschliessende computer-assistierte Analyse ein einfaches und verlässliches Hilfsmittel sind, um im Rahmen eines Mundschleimhautscreenings Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinome der oralen Schleimhaut im frühen Stadium zu erkennen. In einer Multizenterstudie in den USA wurde mit der computerunterstützten zytologischen Analyse (OralCDx) eine Sensitivität über 96% und Spezifität von 92,1% erzielt (SCIUBBA 1999). Die hohe Sensitivität (92,3%) und Spezifität (94,3%) von OralCDx wurde auch in zwei weiteren Studien bestätigt (SCHEIFELE et al. 2004, CHRISTIAN 2002).

In unserer Untersuchung konnten mit dem OralCDx-System alle histologisch nachgewiesenen Dysplasien und Plattenepithelkarzinome erkannt werden. Weder bei den «positiven» noch bei den «atypischen» Befunden der Bürstenbiopsie gab es einen falsch positiven Befund, verglichen mit der Biopsie. Die Sensitivität konnte in diesem Rahmen nicht eruiert werden, da nur atypische und positive Befunde einer Biopsie zugeführt wurden. Der positiv voraussagbare Wert (PPV), d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei einer Läsion mit einem positiven oder atypischen Bürstenbefund histologisch eine Dysplasie oder ein Plattenepithelkarzinom herausstellte, betrug für die atypischen Befunde (sechs von 14 Proben) 42,9% und für die positiven Befunde 100% (sieben von sieben Proben). SVIRSKY et al. (2002) berichteten über einen vergleichbaren PPV von 38%, obwohl in dieser Untersuchung einige Fälle von Fibromen und Pigmentierungen eingeschlossen wurden.

Zwei Plattenepithelkarzinome wurden histologisch aufgrund eines «atypischen» Befundes nachgewiesen, während zwei Neoplasien nach einem «positiven» Befund biopsiert und histologisch diagnostiziert wurden. Die malignen Mundschleimhautveränderungen dieser vier Patienten verbargen sich hinter klinisch benigne aussehenden Läsionen, die nicht a priori mit dem Skalpell biopsiert worden wären. Für diese Patienten war die Bürstenbiopsie potenziell lebensrettend, da die malignen Läsionen noch in einem frühen Stadium (Stage I) entdeckt wurden, was die Prognose entscheidend verbesserte.

Mit dem OralCDx-System steht uns heute ein wenig invasives Hilfsmittel zur Verfügung, mit dem eine Abklärung von oralen Mundschleimhautveränderungen auf ihre Dignität möglich ist. Ähnlich wie mittels Bissflügelaufnahmen in der Kariesdiagnostik können dem Patienten die Läsionen anhand digitaler Bilddokumentation der atypischen Zellen veranschaulicht werden. Der Patient kann somit für die weiteren Therapieschritte motiviert werden: Bei einem negativen Befund der Bürstenbiopsie wird der Patient für die regelmässig stattfindende Recalluntersuchung sensibilisiert. Andererseits wird der Patient bei einem positiven Befund die Notwendigkeit einer Biopsie eher «einsehen» können. Es gibt Autoren (POTTER et al. 2003), die die Methodik der OralCDx-Bürstenbiopsie kritisch betrachten: Falsch negative Befunde in 3,5% der Fälle und ein zusätzlicher vorgängiger Test, der der Biopsie (Goldstandard) unterlegen sei, führe zu höheren Kosten und Verzögerungen in der Diagnose. EISEN (2002) betont, dass die Bürstenbiopsie nicht kompetitiv, sondern als zusätzliches Hilfsmittel zur Biopsie betrachtet werden muss, zumal diese beiden Untersuchungsmethoden unterschiedliche Indikationen hätten. Andere Autoren (RICK & SLATER 2003) hatten viele falsch positive Resultate beobachtet, was Patienten unnötig zusätzlich beunruhigte.

Grundsätzlich muss jede klinisch auffällige Läsion der Mundschleimhaut histologisch abgesichert werden. Dabei bedarf es grosser klinischer Erfahrung, die Indikation zur Biopsie zu stellen, weil es unverhältnismässig wäre, jede Effloreszenz der Mundschleimhaut zu biopsieren. Eines der Ziele des OralCDx-Verfahrens ist es, gezielt nur Läsionen mit Zellatypien der Biopsie zuzuführen. Um die Sensitivität der Technik im Hinblick auf die Praxistauglichkeit zu testen, wurden die Bürstenbiopsien bewusst von insgesamt 17 Zahnärzten und Ärzten durchgeführt, unter anderem auch von Assistenzärzten in Weiterbildung. Der Anteil von aufgrund des ungenügenden Zellgutes nicht auswertbaren Biopsien lag mit insgesamt vier Proben bei 3,5%. Als Ursache dafür sind folgende Gründe zu nennen: Zu geringer Druck bei der Bürstenapplikation und stark keratinisierte oder von intaktem Epithel bedeckte Läsionen. In diesen Fällen gewährt das CDx-Labor eine kostenlose Wiederholung der Bürstenbiopsie. Für den Ungeübten können zu Beginn beim Erlernen der Entnahmetechnik Schwierigkeiten beim Abstrich in den verschiedenen Lokalisationen der Mundhöhle auftreten.

Der Nikotinkonsum gilt als gut belegter Risikofaktor für das Entstehen eines Mundhöhlenkarzinoms. Allerdings können auch Patienten, welche weder rauchen noch übermässig Alkohol konsumieren, ein Mundhöhlenkarzinom entwickeln (BLOT et al. 1988). In unserer Untersuchung wurde bei einer Patientin (25%), die weder Tabak noch Alkohol konsumierte, nach einem «positiven» CDx-Befund histologisch ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen.

Schlussfolgerungen

Die Früherkennung von Präkanzerosen oder bereits manifesten Karzinomen scheint bis heute der einzige Weg zu sein, die hohe Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei Kopf-, Hals- und speziell bei Mundhöhlentumoren entscheidend zu senken. Das Verfahren der CDx-Bürstenbiopsie stellt für diese Zielsetzung ein mögliches und für den Patienten wenig belastendes Verfahren dar. Sie ermöglicht auf eine einfache Art, Leukoplakien, Erythroplakien oder oralen Lichen planus zu überwachen und Plattenepithelkarzinome frühzeitig zu erkennen. Die Technik dieser Untersuchungsmethode ist einfach zu erlernen und bedarf nicht a priori einer Überweisung an den Spezialisten. Es sei aber daran erinnert, dass ein Abstrich oder eine Biopsie eine Momentaufnahme eines sich ständig verändernden Prozesses darstellt. Alle Schleimhautveränderungen, so auch negative CDx-Befunde, müssen überwacht und in einem regelmässigen Recall nachkontrolliert und dokumentiert werden. Insbesondere Risikoläsionen und bereits exzidierte Präkanzerosen oder neoplastische Läsionen sollten in engmaschigen Kontrollen alle drei Monate überwacht werden. Bei Persistenz oder im Zweifelsfalle sollte der Patient zu weiteren Abklärungen an einen Spezialisten überwiesen werden.

Die CDx-Bürstenbiopsie ist indiziert bei Läsionen mit klinisch auffälliger Mundschleimhautoberfläche, bei fehlender Compliance oder bei kritischem Allgemeinzustand des Patienten und im Rahmen von Screeninguntersuchungen. Kontraindiziert ist die Anwendung der Bürstenbiopsie bei Verdacht auf Malignität, im Ulkuszentrum (kein Epithel) und bei Effloreszenzen mit intakter Mundschleimhautbedeckung, wie z. B. bei Fibromen oder Pigmentierungen.

Wegen der einfachen Handhabung und der hohen Zuverlässigkeit können wir die CDx-Bürstenbiopsie als Untersuchungsmethode für den Zahnarzt empfehlen.

Summary

KOSICKI D M, RIVA C, PAJAROLA G F, BURKHARDT A, GRÄTZ K W: **OralCDx brush biopsy – A tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma** (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 117: 222–227 (2007)

Aim of the present study was an evaluation of the OralCDx brush biopsy (CDx Laboratories Germany, D-72764 Reutlingen) as a screening method for apparently benign lesions of the oral mucosa which due to their harmless clinical appearance previously would not have been subjected to incisional biopsy. One hundred and eighteen brush biopsies from 100 patients were analyzed. Ninety-three brush biopsies from 79 patients revealed a negative result. All OralCDx “atypical”, “positive” and “inadequate” results were referred for conventional scalpel biopsy and examined by conventional histology.

In six patients (seven OralCDx tests) with the result “positive” and in 14 patients with the result “atypical” by histological examination, carcinoma (4), severe dysplasia (4), moderate dysplasia (1) and mild dysplasia (4) were detected.

The OralCDx brush biopsy proved to be a valuable new minimally invasive method for early detection and surveillance of oral dysplasia and of oral squamous cell carcinoma of innocuous appearance.

Résumé

Le but de cette étude *in vivo* était d'évaluer l'efficacité d'une cytologie par brossage *OralCDx* (Laboratoires CDx, D-72764 Reutlingen, Allemagne) en tant que méthode de dépistage dans le cadre de lésions de la muqueuse buccale qui, en raison de leur aspect clinique bénin, n'auraient pas conduit à une biopsie chirurgicale. Cent dix-huit cytologies par brossage ont ainsi été effectuées chez cent patients. Quatre-vingt-treize cytologies par brossage effectuées chez soixante-dix-neuf patients ont donné un résultat négatif. Tous les résultats *OralCDx* «atypiques», «positifs» et «inadéquats» ont été suivis par une biopsie chirurgicale puis examinés en technique histologique conventionnelle. Chez six patients (sept cytologies par brossage *OralCDx*) avec un résultat «positif» et chez quatorze patients avec un résultat «atypique», l'examen histologique a révélé un carcinome épidermoïde (4), une dysplasie sévère (4), une dysplasie modérée (1), ou une dysplasie épithéliale légère (4). Chez huit autres patients avec un diagnostic *OralCDx* «atypique», aucune dysplasie n'a été mise en évidence par l'examen histologique.

Il peut ainsi être conclu que la méthode de cytologie par brossage *OralCDx* présente une approche fiable et minimalement invasive pour la surveillance de leucoplasies et erythroplasies buccales et pour le dépistage précoce d'un carcinome épidermoïde non cliniquement évident.

Verdankungen

Die Autoren danken Herrn Prof. Dr. M. Makek und Mitarbeitern (Pathologie-Institut für bioptische Diagnostik, Zürich) und Herrn Prof. Dr. H. Moch und Mitarbeitern (Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich) für die histologische Befundung.

Literaturverzeichnis

BECKER J, BÖCKING A, HEMPRICH A: Stellungnahme betreffend «Der Früherkennung von Präkanzerosen und Mundhöhlenkrebs durch den Zahnarzt kommt hohe Bedeutung zu». *Die Zahnarztwoche (DZW) Ausgabe* 19: 24 (2005)

- BLOT W J, McLAUGHLIN J K, WINN D M, AUSTIN D F, GREENBERG R S, PRESTON-MARTIN S, BERNSTEIN L, SCHOENBERG J B, STEMHAGEN A, FRAUMENI J F JR: Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 48: 3282–3287 (1988)
- BORG B, KLEBE H-W, NEUGEBAUER W, STEINBECK R: DNA-Gehalt von Plattenepithelkarzinomen des Mundbodens und der Lippe sowie von oralen Dysplasien. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 16: 102–105 (1992)
- BURKHARDT A: Die Bürstenbiopsie – Theorie und Praxis einer neuen Methode zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms – Teil 1. *Oralchirurgie* 6: 28–35 (2006a)
- BURKHARDT A: Die Bürstenbiopsie – Grundlagen und Ergebnisse einer neuen Methode zur Abklärung von Mundschleimhautläsionen. *Thüring Zahnärztebl* 16: 21–29 (2006b)
- CHRISTIAN D: Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 133: 357–362 (2002)
- DUESBERG P, LI R, RASNICK D: Aneuploidy approaching a perfect score in predicting and preventing cancer. *Cell Cycle* 3: 823–828 (2004)
- EISEN D: The oral brush biopsy: A new reason to screen every patient for oral cancer. *Gen Dent* 48: 96–99 (2000)
- EISEN D: Brush biopsy «saves lives». *J Am Dent Assoc* 133: 688–690 (2002)
- EISEN D: Stellungnahme betreffend «Der Früherkennung von Präkanzerosen und Mundhöhlenkrebs durch den Zahnarzt kommt hohe Bedeutung zu». *Die Zahnarztwoche (DZW) Ausgabe* 19: 24 (2005)
- GHAHREMANI M, LÄNGER F, RAHN R, SCHNEIDER M: Läsionen der oralen Schleimhäute – die Zytophotometrie als relevante Zusatzinformation? *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 18: 81–83 (1994)
- HOWALDT H P, VORAST H, BLECHER J C, REICHERTS M, KAINZ M: Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *Mund Kiefer GesichtsChir* 4 [Suppl 1]: S216–S225 (2000)
- MARAKI D, BECKER J, BOECKING A: Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 33: 389–404 (2004)
- OGDEN G R, COWPE J G, WIGHT A J: Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *J Oral Pathol Med* 26: 201–205 (1997)
- POTTER T J, SUMMERLIN D-J, CAMPBELL J H: Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 674–677 (2003)
- REMMERBACH T W, MATHES S N, WEIDENBACH H, HEMPRICH A, BÖCKING A: Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer GesichtsChir* 8: 229–236 (2004)
- RICK G M, SLATER L: Oral brush biopsy: The problem of false positives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 252 (letter) (2003)
- SCHEIFELE C, SCHMIDT-WESTHAUSEN A-M, DIETRICH T, REICHERT P A: The sensitivity and specificity of the Oral-CDx technique: Evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 40: 824–828 (2004)
- SCIUBBA J J: Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. *J Am Dent Assoc* 130: 1445–1457 (1999)
- SVIRSKY J A, BURNS J C, CARPENTER W M, COHEND M, BHATTACHARYA I, FANTASIA J E, LEDERMANN D A, LYNCH D P, SCIUBBA J J, ZUNT S L: Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. *Gen Dent* 50: 500–503 (2002)
- VEREINIGUNG SCHWEIZERISCHER KREBSREGISTER: www.vskr.ch (2005)