

Früherkennung rettet Leben

Möglichkeiten und Grenzen der Bürstenbiopsie

Bei rechtzeitigem Erkennen und Behandlung sind Mundhöhlentumore gut heilbar. Aus diesem Grund wird seit Jahrzehnten eine frühzeitige rasche Abklärung unklarer Mundschleimhautveränderungen gefordert (z. B. Pape, 1970), um die inakzeptabel hohe Mortalität und Morbidität des oralen Plattenepithelkarzinoms zu senken.

Prof. (Griffith Univ.) Dr. med. dent. habil. Torsten W. Remmerbach/Leipzig

■ Orale Plattenepithelkarzinome gehören weltweit zu den sechs häufigsten Tumoren des Menschen und machen nach dem Surveillance, Epidemiology and End Result Program of the National Cancer Institute of the United States Public Health Service etwa 95% aller bösartigen Erkrankungen des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereichs aus. So stirbt innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes immer noch durchschnittlich die Hälfte



Abb. 1: Leicht blutendes, nicht schmerzhaftes Ulkus im Bereich des linken Zungenrandes. Das zytologische Ergebnis der Bürstenbiopsie war „sicher positiv“. – **Abb. 2:** Das exophytisch sehr langsam wachsende Plattenepithelkarzinom breitete sich im Bereich des rechten Zungenrandes aus.

der erkrankten Patienten. Mehr als drei Viertel der Patienten, deren Tumor kleiner als 2 cm ist, haben eine Überlebenschance in den ersten fünf Jahren von über 80%, wohingegen diese auf unter 20% absinkt, wenn bereits bei Erstdiagnose lokale Metastasen gefunden werden. So weist bereits die Hälfte aller Patienten, bei denen ein Karzinom der Mundhöhle diagnostiziert wird, befallene lokoregionäre Lymphknoten sowie Fernmetastasen auf. Somit stellt die klinische Tumorgroße einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Kurative Behandlungsmöglichkeiten bestehen vor allem im frühen Stadium der Krebserkrankung. Jeder Zahnarzt sollte eine entscheidende Rolle in der Frühdiagnostik der Malignome der Mundhöhle übernehmen, um bei entsprechend frühzeitiger Erkennung und Behandlung die Prognose des Patienten bis hin zur Heilung erheblich zu verbessern. Nur durch frühzeitiges Erkennen und Abklären von unklaren Mundschleimhautveränderungen wird es möglich sein, die hohe Mortalität und Morbidität des oralen Plattenepithelkarzinoms zu senken.

Symptomatik

Da etwa 95% aller bösartigen Tumoren im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zu den Karzinomen zählen, ist das klinische Leitsymptom hier das Ulkus. Die klinischen

Erscheinungsformen lassen sich in sogenannte endophytische oder exophytische Wuchsformen unterteilen. Die selteneren Plattenepithelkarzinome wachsen endophytisch (Abb. 1), d. h. sie wachsen vornehmlich nach innen kraterförmig in die Tiefe und zeigen einen in der Regel unregelmäßigen derben Rand (Kreishärte). Im Anfangsstadium zeigen sie sich häufig als kleine schlecht heilende Wunden, bei denen die klassischen Malignitätszeichen fehlen können. Die dominierenden Formen sind die exophytisch wachsenden Mundhöhlenkarzinome (Abb. 2). Diese wachsen nach außen, d. h. bilden mundhöhlenwärts gerichtete derbe, halbkugelige, blumenkohlartige Knoten mit gelegentlich ulzerierter Oberfläche.

In der Regel machen Frühformen des Mundkrebses im Sinne eines Karzinoma in situ oder mikroinvasive Karzinome keine Beschwerden. Differenzierte Patienten berichten über gelegentliches Brennen bei dem Genuss scharfer Speisen oder ein „Sandpapiergefühl“. Bei späteren Verläufen kommen ggf. Einschränkungen der Zungenbeweglichkeit, Schluckbeschwerden, Sensibilitätsausfälle, Kieferklemme, kloßige verwaschene Sprache, nicht heilende Extraktionswunden sowie Zahnlockerungen, Schwellungen am Hals, Schwellungen der großen Kopfspeicheldrüsen infolge von Infiltrationen der Ductus parotidei sowie submandibulares dazu.

ANZEIGE

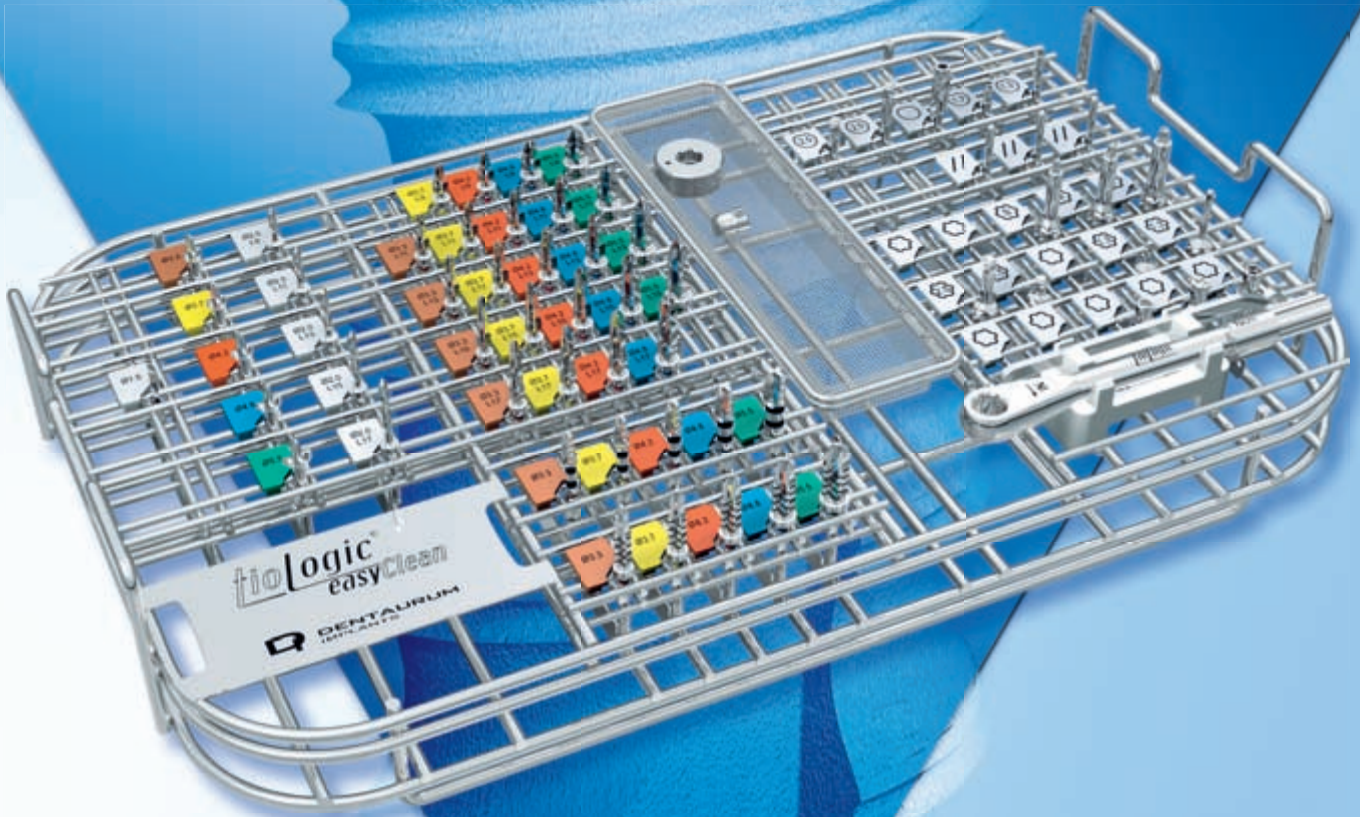
ULTRADENT

Dental-Medizinische Geräte GmbH & Co. KG
D-85649 Brunnthal - Eugen-Sänger-Ring 10
Tel. 089-420992-70 - Fax 089-420992-50
www.ultradent.de - info@ultradent.de

DIE DENTAL-MANUFAKTUR
PREMIUM-BEHANDLUNGSEINHEITEN. MADE IN GERMANY.

Mehr Informationen: www.ultradent.de

tiologic® easyClean Reinigen – ganz einfach



Weltneuheit

Endlich möglich:
die maschinelle Aufbereitung des komplett bestückten Chirurgie-Tray

Deutschlands
kundenorientierteste
Dienstleister



Wettbewerb 2010
www.bestdienstleister.de

erneut für **hohe Kundenorientierung** ausgezeichnet

D DENTAURUM
IMPLANTS

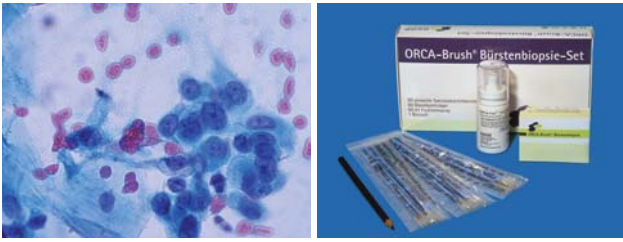


Abb. 3: Das nach Papanicolaou gefärbte Ausstrichpräparat einer Bürstenbiopsie zeigt eindeutig Tumorzellen eines Plattenepithelkarzinoms (63x Objektiv). – **Abb. 4:** Das in der Leipziger Klinik entwickelte orale Zellentnahmesystem ORCA-Brush Bürstenbiopsie-Set der Firma DGOD Deutschen Gesellschaft für orale Diagnostika mbH.

Lokalisation des Primärtumors im Kopf-Hals-Bereich

- Mundboden (36%)
- Zunge (21%)
- Wangenschleimhaut (15%)
- Lippen (8%)
- Tonsillenregion (2%)
- Oropharynx (2%)

Synopsis adjuvanter diagnostischer Methoden

Visualisierung durch klinische Inspektion und Palpation

Die am häufigsten durchgeführte (Screening-)Methode der Tumorfrüherkennung ist die klinische Inspektion und Palpation der oralen Gewebe und angrenzender Strukturen. Diese Untersuchungsmethode zeichnet sich dadurch aus, dass sie einfach und schnell ohne instrumentellen Aufwand in jeder (zahn-)ärztlichen Praxis durchgeführt werden kann und eine dem Patienten vertraute, in der Regel schmerzfreie und kostenextensive Untersuchungstechnik darstellt. Somit werden die meisten oralen Plattenepithelkarzinome durch die klinische Inspektion und Palpation diagnostiziert. Das Verständnis der klinisch normalen Struktur und der Oberflächenbeschaffenheit der verschiedenen Mundschleimhautregionen erleichtert die Frühdiagnose von Mundschleimhauterkrankungen und somit auch des Mundkrebses. Diese Untersuchungstechnik stellt die Grundlage für alle Formen des Targeting-Screenings dar, denn nur erkannte orale Läsionen veranlassen den Zahnarzt zu weiteren diagnostischen Maßnahmen.

Chirurgische Probeentnahme

Probeexzisionen sind als Methode für die Früherkennung des oralen Plattenepithelkarzinoms wegen ihrer invasiven Vorgehensweise in der zahnärztlichen Praxis nur bedingt geeignet. Eine Voroperation im Sinne einer Probeentnahme führt zu reaktiven Ödemen oder Superinfektionen, die eine genaue Einschätzung der Tumorausdehnung deutlich erschwert. Die invasive Diagnostik sollte immer dem Behandler vorbehalten bleiben, der sowohl die Tumoroperation als auch die onkologische Begleittherapie und Nachsorge gewährleisten kann.

Aminolävulinsäure (ALA)-gestützte Fluoreszenzdiagnostik Seit einigen Jahren wird in wenigen Universitätskliniken der Einsatz der ALA-gestützten Fluoreszenzdiagnostik zur Visualisierung von Plattenepithelkarzinomen erprobt. Für den Nachweis von Karzinomen erfolgt die topische Applikation mittels ALA-haltiger Mundspüllösung. Dadurch wird die systemische Wirkung, z. B. Photosensibilisierung der Haut, vermieden. Im Intervall von drei Stunden nach der ALA-Applikation wird die Fluoreszenzmessung durchgeführt. Die so angeregte Bildung von Protoporphyrin IX kann mittels Einstrahlung von Licht der Wellenlänge von ca. λ 400 nm zur Fluoreszenz angeregt werden. Über einen optischen Filter zur Ausblendung des Anregungslichtes können die Karzinome durch rot aufleuchtende Areale visuell detektiert werden. Die Maßzahlen der diagnostischen Treffsicherheit liegen im Durchschnitt für die Sensitivität („Kranke als krank erkannt“) bei etwa 96% (Zenk et al. 2000) und der Spezifität („Gesunde als gesund“) bei 65% (Suhr, pers. Mitteilung). Aufgrund der geringen Spezifität, des hohen technischen und somit kostenintensiven Aufwands scheint diese Methode für den Einsatz in der zahnärztlichen Praxis und somit als Screening-Methode weniger geeignet und bleibt den großen onkologischen Zentren für spezielle Fragestellungen und der Dispensairebetreuung von Tumorpatienten vorbehalten.

Leipziger Verfahren der Bürstenbiopsie

Die Technik der Bürstenbiopsie wurde in Deutschland von einer Arbeitsgruppe am Leipziger Universitätsklinikum entwickelt. Seit 1997 wird in der Leipziger Klinik ein interdisziplinär entwickeltes Verfahren angewendet, das ohne großen technischen und zeitlichen Aufwand auch dem niedergelassenen Zahnarzt ermöglicht, eine Abklärung des biologischen Verhaltens (gut- oder bösartig) von unklaren Schleimhautbefunden zu erreichen. Hierzu werden mit einer speziell entwickelten Nylonbürste von der entsprechenden Läsion im Mund transepithelial repräsentative Zellen gewonnen, die dann nach entsprechender Aufarbeitung in einem Labor vom Zytopathologen ausgewertet werden können (Abb. 3). Mithilfe dieser Tech-



Abb. 5: Vorbereitung der vier bis fünf Objektträger pro Lokalisation: Der Name des Patienten wird mit einem Bleistift (liegt dem Set bei) auf den Mattrand des Objektträgers geschrieben. Bei verschiedenen Lokalisationen Objektträger entsprechend markieren. – **Abb. 6:** ORCA-Brush unter leichtem Druck mehrmals (10x) auf der suspekten Schleimhautläsion um die eigene Achse drehen (~ Aufnahme von abgeschilferten Plattenepithelien). Lassen Sie sich bei der Entnahme assistieren (z. B. Zunge mit Mull festhalten bei Entnahmen an der Zunge, Wange mit zwei Zahnarztspiegeln abhalten lassen), um mit der freien Hand die ORCA-Brush an der entsprechenden Stelle besser fixieren zu können. Achten Sie darauf, dass die ORCA-Brush nicht in Speichel „ertrinkt“ (Patient vorher schlucken lassen), andererseits darf die Stelle auch nicht zu trocken sein, da der Speichel als „Klebstoff“ auf dem Objektträger dient (Patient kann Stelle mit seiner Zunge anfeuchten).

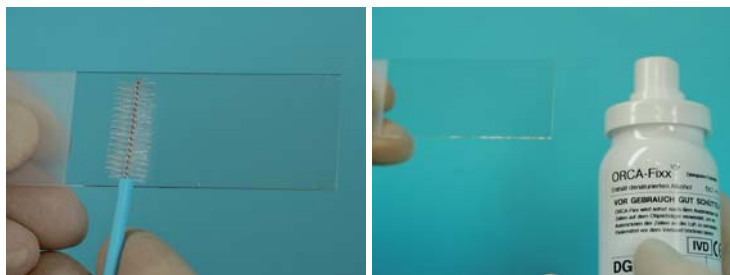


Abb. 7: Bürste an sechs bis acht verschiedenen Stellen des Objektträgers unter leichtem Druck mehrfach auf der Stelle rotieren, blutige Bürsten werden dadurch wieder „sauber“ (= Abgabe des aufgenommenen Zellmaterials). Fassen Sie den Bürstenstiel nahe am Bürstenkopf, um die ORCA-Brush® besser ausdrehen und führen zu können. Nicht einfach oberflächlich auswischen, dadurch werden zu wenig Zellen übertragen. – **Abb. 8:** Die Ausstriche sofort (innerhalb von fünf bis zehn Sekunden) aus etwa 25 cm Entfernung drei- bis fünfmal mit dem ORCA-Fixx-Spray satt einsprühen, bis ein durchgehender Flüssigkeitsfilm entstanden ist. Objektträger dabei waagrecht halten. Nachdem die Proben getrocknet sind (10–20 Minuten), können diese an den Pathologen verschickt werden.

nik lassen sich Tumoren frühzeitig aufdecken: So lag in der Leipziger Klinik die Aufklärungsrate der richtig erkannten Tumoren (Sensitivität) für die konventionelle Zytologie des oralen Plattenepithelkarzinoms bei 94 %, die sich aber durch die zusätzliche Anwendung einer untersucherunabhängigen DNA-Bild-Zytometrie auf 98 %, gemessen am „Goldstandard“ Histologie, steigern ließ. Die Spezifität liegt bei 99 % bei kombinierter Auswertung (Remmerbach et al. 1999, 2000, 2001, 2004, 2006, 2007). Die Grundlage unserer Technik stellt die Exfoliativzytologie dar. Bei diesem Verfahren werden abgeschilferte Zellen oder Zellverbände des Gesamteithels mittels einer Abstrichbürste gewonnen, auf einen Glasobjektträger übertragen und anschließend zytopathologisch untersucht (Abb. 4 bis 8). Die Gewinnung repräsentativer Zellen der unklaren Veränderung aus der Mundhöhle erfolgt mithilfe eines speziell für die Mundhöhle entwickelten Zellkollektors (ORCA-Brush, DGOD mbH, Leipzig). Anschließend müssen die Ausstriche innerhalb weniger Sekunden mit einem Fixierspray satt besprüht werden, um ein Austrocknen der Zellen zu verhindern (ORCA-Fixx, DGOD mbH, Leipzig). Der Entnahmevergong sollte pro Läsion mindestens drei- bis viermal wiederholt werden, damit eine ausreichende Anzahl repräsentativer Epithelzellen zur zytopathologischen Untersuchung gelangen.

Wie bei jeder Anwendung einer neuen Technik muss man auch die Bürstenbiopsie erst erlernen. Trotz einfacher Handhabung können für den Ungeübten bei der Entnahme einige Schwierigkeiten in den verschiedenen Regionen der Mundhöhle auftreten. Unter Berücksichtigung der nicht unerheblichen Folgen einer unzureichenden Abstrichentnahme für den Patienten ist die individuelle Schulung den Zahnärzten dringend zu empfehlen. Die DGOD Deutsche Gesellschaft für orale Diagnostika mbH (www.dgod.de) und der Arbeitskreis für Oralpathologie und Oralmedizin (www.akopom.de) gehören zu den wenigen, die entsprechende Bürsten-Kurse mit Workshops für die niedergelassenen Kollegen anbieten.

Bildgebende Diagnostik

Der Röntgenaufnahme ist bei der Früherkennung des Mundkrebses eine nur geringe Rolle beizumessen. In der

Regel wird erst in einem späteren Erkrankungsstadium der Knochen im Sinne einer unscharf begrenzten Aufhellung befallen. Zu diesem Zeitpunkt können orientierende Röntgenaufnahmen tumorbedingte Zerstörungen des Knochens in unmittelbarer Umgebung des Tumors darstellen; die Anfertigung einer Panoramaschichtaufnahme ist zu empfehlen. Eine weitere bildgebende Diagnostik (CT, MRT, Sonografie) sollte den weiterbehandelnden onkologischen Zentren vorbehalten bleiben.

Fazit

Nur durch frühzeitiges Erkennen und Abklärung von unklaren Schleimhautveränderungen wird es langfristig möglich sein, die unakzeptabel

hohe Morbidität und Mortalität des oralen Plattenepithelkarzinoms zu senken. Leider kommt es immer wieder im Rahmen der zahnärztlichen Vorfelddiagnostik zu gravierenden Irrtümern und tragischen Versäumnissen. Abgesehen von Verschleppungszeiten durch den Patienten selbst, kommt es immer wieder zu Einweisungsverzögerungen durch den Zahnmediziner. Infolge einer fehlenden oder falschen Diagnose werden verzögernde und verschleppende Therapien eingeleitet, die für den Patienten fatale Folgen haben. Gerade in den Zweifelsfällen, in denen der Kliniker keinen primären Malignomverdacht hat, sollte eine Bürstenbiopsie durchgeführt werden. Bei eindeutigem Vorliegen eines Malignoms ist die Bürstenbiopsie nicht mehr indiziert. Jeder Zahnarzt sollte sich die nötigen Erfahrungen in der Gewinnung zytologischen Materials mittels Bürstenbiopsie aneignen und bei allen klinisch unauffälligen Leukoplakien, Lichen oder Erythroplakien vornehmen. Die Abstrichtechnik ist einfach zu erlernen und bedarf nicht grundsätzlich der Überweisung zum Oral- oder Kieferchirurgen. Er beweist hier dem Patienten gegenüber Fachkompetenz und schafft durch die Vorsorgeuntersuchung Vertrauen. Der Zahnarzt wird so dazu beizutragen, den sekundären Zeitverlust der Tumorpatienten bis zur adäquaten Therapie weiter zu minimieren und seinen Patienten und ihm vielleicht somit das Leben zu retten! ■

ZWP online

Eine Literaturliste steht ab sofort unter www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie zum Download bereit.

■ KONTAKT

Friedrich-Louis-Hesse-Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Orale Medizin

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universität Leipzig
Professor (Griffith Univ.) Dr. med. dent. habil.
Torsten W. Remmerbach
Nürnberger Straße 57
04103 Leipzig
E-Mail: Remmerbach@web.de