

Prof. Dr. Arne Burkhardt, Reutlingen, zur Bedeutung der DNA-Zytophotometrie bei der Malignitätsbestimmung an oralen Bürstenbiopsiepräparaten – was nach dem Fälschungsskandal der Forschergruppe um Jon Sudbo bleibt:

## Zum Stand der Dinge bei der Früherkennung maligner Veränderungen der Mundschleimhaut

In dieser Zeitschrift wurde in den beiden vergangenen Jahren mehrfach und ausführlich über fortgeschrittene morphologische Diagnostik an Zell- und Gewebematerial von Bürstenbiopsien zur Bestimmung der malignen Potenz von verdächtigen Mundschleimhautläsionen berichtet (DZW 48 bis 50/2004, DZW 19/2005).

Drore Eisen (2004a–c) berichtete über die Multiparameter-Bildanalyse im Rahmen des Oral CDx-Verfahrens. Becker, Böcking

und Hemperich (2005) schrieben hierzu eine pointierte Stellungnahme, in der sie dem Autor Fehlinformationen zur DNA-Zytophotometrie und mangelnde Kenntnis des aktuellen Stands der Literatur vorwarfen. Offenbar wurde von ihnen nicht in Erwägung gezogen, dass Eisen und andere (siehe unten) – auch der Autor dieser Zeilen – die Literatur kennen, aber eine gewisse Skepsis gegenüber den in Anbetracht der Komplexität biologischer Phänomene kaum glaub-

würdigen Ergebnissen vieler DNA-Analysen hegen.

Die positive Bewertung dieser Methode durch Becker et al. (2005) stützt sich im Wesentlichen auf die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um den norwegischen Forscher Jon Sudbo (unter anderem Sudbo et al., 2001; Sudbo, 2003; Sudbo und Reith, 2003), die in der Stellungnahme von Becker et al. (2005) unter Punkt 1 sozusagen als Kronzeugen zitiert werden.

### ■ Ursache oder Folge?

Arbeiten von Sudbo und Mitarbeitern wurden kürzlich als wissenschaftliche Fälschung entlarvt (Betrugsskandal 2006, Expression of Concern, *New England Journal of Medicine*, 10, 2006, Seite 1056). Auch wenn Dabelsteen (2006) darauf hinweist, dass der Schwerpunkt der Fälschungen die Anwendung von Cox-2 bei der Behandlung von oralen Dysplasien betrifft, gibt auch er zu, dass er seit vielen Jahren Zweifel an den Resultaten der DNA-Messungen von Sudbo und insbesondere den Korrelationen von Histologie und DNA-Messungen hegte. Nur ein unkritischer Enthusiasmus, Wunschdenken oder andere handfeste Interessen konnten andere Experten auf dem Gebiet der Zytophotometrie wohl davon abhalten, die Arbeiten von Sudbo zu hinterfragen.

Die Ergebnisse der Gruppe um Böcking, Becker und Remmerbach (die eine DNA-Analyse an „Bürstenbiopsien“ oraler Läsionen propagieren) weisen für sich genommen auch einige Einschränkungen auf (Burkhardt, 2006, siehe unten); die Doppelpublikation einzelner Fälle und Fallserien ohne Querverweis muss bei dem Leser, der nicht alle Details prüft, den Eindruck einer ununterbrochenen Erfolgsserie erwecken. So ist der jetzt separat publizierte Fall einer „sehr frühen DNA-zytometrischen Diagnose eines In-situ-Karzinoms (Maraki et al., 2006) offenbar bereits in der Serie von Maraki et al. (2004) enthalten und stellt lediglich einen Verlaufsbericht dar. Hierauf wird aber nicht verwiesen, und Metaanalysen werden so verfälscht. Es erscheint deshalb angebracht, die Grundlagen und den Wert der DNA-Zytophotometrie für die orale Diagnostik aktuell noch einmal kritisch zu betrachten.

### 1. Grundlage: Die Genmutationstheorie und die Aneuploidie-Krebstheorie

Unsere Kenntnisse der Kanzenogenese beruhen im Wesentlichen auf experimentellen Beobachtungen, bei denen man die Phasen der Initiation, Promotion,

Transformation und Progression unterscheidet. Die so genannte Initiation (spontan, durch Strahlen, Karzinogene oder Viren induziert) verläuft schnell und ist morphologisch an den betroffenen Zellen oder Geweben nicht erkennbar. Hieran schließt sich eine beim Menschen wahrscheinlich jahre- oder jahrzehntelange Phase der so genannten Promo-

### Anzeige



tion an. In dieser Phase kommt es zu einer progressiven und kumulativen stufenweisen Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sowie zur Immortalisation der Zellen (Genmutations-Theorie, vgl. Orr-Weaver und Weinberg, 1998). Dies geht mit einer zunehmenden Zellproliferation und morphologischen Zell- sowie Zellkernveränderungen einher. Diese werden bei zunehmender Ähnlichkeit mit Krebszellen als Dysplasie bezeichnet (Übersicht: Braakhuis et al., 2004).

Nach der Aneuploidie-Krebstheorie (Übersicht: Duesberg et al., 2001; 2004; Bockmühl und Petersen, 2002) steht am Anfang des Krebsprozesses eine Aneuploidie, das heißt die Vermehrung oder der Verlust von Chromosomen oder Chromosomsegmenten. Diese führt zur Instabilität des Genoms mit einer Kettenreaktion von Chromosom-Rekonfigurationen. Eine chromosomale Instabilität ist definiert als Vermehrung oder Verlust von ganzen Chromosomen oder chromosomalen Segmenten, welche schneller abläuft als bei normalen Zellen (Saunders, 2005).

### ■ Genaberrationen

Der größte Teil dieser autokatalytischen Karyotypvariationen ist wahrscheinlich nicht überlebensfähig, andere können reversibel sein, bei einigen werden jedoch durch die Aneuploidie dominante Genmutationen/-aberrationen induziert, wodurch wiederum in einem wahrscheinlich mehrstufigen Prozess zunehmend die Fähigkeiten zum malignen Verhalten erworben werden (Ensley und Maciorowski, 1994). Dies setzt unter anderem Motilität, die Fähigkeit zur Auflösung

angrenzender Strukturen, Hemmung der entzündlichen Stromareaktion und Gefäßinduktion sowie Verlust der Wachstumskontrolle voraus.

Die Ploidie kann mit Hilfe der stöchiometrischen Darstellung der DNA durch die Feulgen-Färbung im Zellkern gemessen werden – die so genannte DNA-Zytophotometrie.

Seit längerem ist bekannt, dass der Grad der Aneuploidie in der Regel mit der Malignität der Neoplasie korreliert und unter Umständen Ansätze zu therapeutischen Überlegungen bietet – zum Beispiel weniger aggressive Chemo-Radiotherapie bei geringerer Aneuploidie (Übersicht: Ensley und Maciorowski, 1994). Von

Duesberg und Mitarbeiter (2001) sprechen deshalb vorsichtigerweise auch von Aneuploidie-Hypothese und merken ausdrücklich an, dass es bei der Aneuploidie eine bisher unklar definierte Schwelle geben muss, ab der Krebszellen entstehen: „Weitere Untersuchungen sind nötig, um die zu erwartenden krebspezifischen Karyotypen zu definieren, die typischerweise durch Chromosomenvariationen, die nicht für die Onkogenizität spezifisch sind, maskiert werden“.

Es ist weiterhin abklärungsbedürftig, inwieweit nicht-krebsassoziierte Aneuploidie (bekanntestes Beispiel Trisomie 21) zu falschen Ergebnissen führen könnte. Die immer wieder vorgetragene Formel: „Aneuploidie gleich Krebs“ ist schon alleine auf Grund dieser Tatsache unsinnig.

### ■ Unkritischer Enthusiasmus

Orr-Weaver und Weinberg halten in ihrem Editorial in *Nature* (1998) fest, dass „seit langem spekuliert wird über die ursächliche Rolle der Aneuploidie, aber ihre Bedeutung bisher nicht bewiesen werden konnte“, weshalb die meisten Autoren Aneuploidie nach wie vor eher als Folge und nicht als Ursache von Krebs einstufen. Dies schließt die Möglichkeit nicht aus, dass erworbene Aneuploidie eine spezifische Rolle spielt und nicht nur ein Epiphänomen bei der Tumorprogression ist (Orr-Weaver und Weinberg, 1998).

### 2. DNA-Zytophotometrie zur Bestimmung der malignen Potenz oraler Läsionen

Erste Untersuchungen bezüglich der Bedeutung der DNA-Zytophotometrie wurden bereits in den

Geboren 1944 in Schleswig, erhielt Prof. Dr. Arne Burkhardt seine Ausbildung als Pathologe und die Habilitation (1979) in Hamburg am Institut von Prof. Seifert. Danach war er Oberarzt und Abteilungsleiter an der Universität Bern. Seit 1991 ist er Chefarzt des Pathologischen Instituts der Kreiskliniken Reutlingen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) mit jahrzehntelanger Lehrtätigkeit für Zahnmediziner an den Universitäten Bern und Tübingen.

Prof. Burkhardt ist Verfasser von mehreren Monographien zum Mundhöhlenkarzinom und seinen Vorstadien sowie von mehr als 100 Publikationen hierzu. Er ist Mitglied nationaler und internationaler Gesellschaften für Oralpathologie („Councillor for Europe“ der International Association of Oral Pathologists, 1990 bis 1995) und Mitherausgeber, Beirat beziehungsweise Gutachter bei einer Reihe von Fachzeit-



schriften (unter anderem *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, *Journal of Dental Research*, *Pathology Research and Practice*, *Gene*, *The histochemical Journal*, *Journal of Oral Pathology*) sowie „Faculty Fellow“ des International Congress on Oral Cancer (WHO-gesponsert).

Seit 2003 wird an seinem Institut das Oral CDx-Verfahren an Bürstenbiopsien der Mundschleimhaut angewandt.

siebziger und achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts vorgelegt (Ehlers, 1972; Pfitzer und Pape, 1975; Mittermayer et al., 1981). Der DNA-Ploidie-Status hat danach Bedeutung für die Prognose, und das Ansprechen auf die Therapie (Tytor und Olofsson, 1992, Übersicht: Ensley und Maciorowski, 1994), eine niedrige diploide Deviation ( $2c$  deviation) ist für Läsionen mit geringem Risiko, eine hohe diploide Deviation (Aneuploidie) für solche mit hohem Transformationsrisiko charakteristisch. Hypertetraploide Kerne ( $4.5c$  exceeding rate) gelten als neoplastische Marker.

Hochgradig aneuploide Karzinome haben ein höheres malignes Potenzial als euploide (Suzuki et al., 1994, Übersicht: Ensley und Maciorowski, 1994). DNA-diploide Tumoren besitzen in der Regel eine klare Tumorstromagrenze, eine starke Desmoplasie, eine kräftige Stromareaktion, ein niedriges Kerngrading und einen geringen Mitoseindex (Sakr et al., 1989). Untersuchungen, welche die Aussagekraft für prä-maligne Veränderungen der Mundschleimhaut an Abstrichen prüften, konnten zwar zwischen normalen und anormalen Abstrichen unterscheiden, aber nicht zwischen prä-malignen und malignen Veränderungen (Tucker et al., 1994). Insgesamt wurde dem Verfahren deshalb nur ein begrenztes Potenzial als diagnostische Zusatzuntersuchung beige-messen (Kahn et al., 1992; Ghahremani et al., 1994).

### Verbesserte Datenlage

Wohl auch auf Grund verbesserter Messtechnik wurden in den vergangenen Jahren bessere und aussichtsreichere Daten vorgelegt (Sudbo et al., 2001; Bockmühl und Petersen, 2002; Sudbo 2003; Sudbo und Reith, 2003; Duesberg et al., 2004; Remmerbach et al., 2003; 2004; Remmerbach, 2004; Maraki et al., 2004; 2006). In der Studie von Sudbo und Mitarbeitern (2001) wurden 150 Patienten durchschnittlich 8,6 Jahre nachbeobachtet. Von 25 Patienten mit aneuploiden Läsionen entwickelten 21 Karzinome (84 Prozent). Drei Prozent der Patienten mit diploiden Läsionen (und zusätzlich auch die mit tetraploiden Läsionen) entwickelten Krebs, wurden aber mit der DNA-Zytometrie somit nicht erfasst. Gerade diese Publikationen der Gruppe um J. Sudbo wurden immer wieder (so auch von Becker et al., 2006) als Stütze für die Aussagekraft der DNA-Zytophotometrie angeführt.

Leider haben sich die Arbeiten von Sudbo (auch Sudbo et al., 2001) als wissenschaftliche Fälschungen erwiesen (Expression of Concern, 2006).

Eine modifizierte Exfoliativzytologie mit primär konventioneller Auswertung und zusätzlicher DNA-Zytometrie wird seit kurzem in Deutschland kommerziell als „ORCA“ angeboten. Die Pro-

bleme bei Bestimmung nur des einzelnen Parameters der DNA-Zytometrie ergeben sich bereits aus den obigen Ausführungen. Aneuploide Zellen entstehen demnach in einem dynamischen Prozess wohl häufiger, aber nur ein Teil ist überlebensfähig, und wieder nur ein kleiner Teil hiervon dürfte die nötigen Genmutationen durchlaufen, um alle für malignes Verhalten nötigen Eigenschaften zu erwerben, die es ermöglichen, sich der Wachstumskontrolle zu entziehen, andere Gewebe zu destruieren und gleichzeitig durch Gefäßinduktion eine eigene Versorgung zu gewährleisten (Ensley und Maciorowski, 1994; Shieh et al., 2004). Das Vorliegen von aneuploiden Zellen belegt zwar in der Regel eine Chromosomeninstabilität beim Patienten und damit wahrscheinlich ein erhöhtes Krebsrisiko, beweist jedoch nicht einen manifesten oder zukünftigen Krebs.

Daneben ist es bei dieser Methode unmöglich, diploide beziehungsweise nahezu-diploide Präkanzerosen oder Karzinome zu erfassen. So konnten Suzuki und Mitarbeiter (1994) konstatieren, dass vor allem diploide Zelllinien sich als Lymphknotenmetastasen absiedeln. Auch ist es evident, dass diese Messmethode ihre höchste Genauigkeit an Stammzellen besitzt, das heißt in der Mundschleimhaut an Basal- und Parabasalzellen, bei Karzinomen an der Invasionsfront (Noguchi et al., 2002).

Die Kerne werden bekanntlich in den mittleren und oberen Zellschichten aufgelöst, wodurch eine entsprechende Messung nicht möglich oder wenig aussagekräftig ist, zumal es sich in der Regel um verhornte Läsionen handelt. Dies wird von Becker et al. (2005, Punkt 5) in Abrede gestellt.

Oft finden sich gerade in Abstrichen von der Mundschleimhaut – im Gegensatz zu Abstrichen aus der Umwandlungszone der Cervix uteri – deshalb nur einzelne abnormale Zellen in Hunderttausenden von normalen Zellen beziehungsweise Zellelementen, die sowohl für ein manuelles Screening als auch für relevante Messergebnisse (für relevante DNA-Messungen werden 100 bis 300 Zellen gefordert) unzureichend sind.

### Nicht als Routinediagnostik

Auf allen Gebieten, auf denen man sich vorübergehend diagnostische und prognostische Zusatzinformationen von der DNA-Zytophotometrie versprach – Harnblasenkarzinome, Borderlineläsionen der Ovarien, Mammatumoren, Hirntumoren – ist man inzwischen von dieser Methode als Routinediagnostik weitgehend abgerückt. Dies gilt auch und gerade für die Krebsvorsorge des Zervixkarzinoms. Obwohl hier diese Methode immer wieder für die zytologischen Kategorien CIN 1 + 2 propagiert wurden (Böcking und Motherby, 1999; Hering et al.,

2000), wird diese Methode in den neueren „State of the art“-Analysen nicht einmal erwähnt (Marquardt, 2004; Leinmüller, 2005; Iftner, 2005; Schmidt, 2005; Trunk et al., 2005).

### Karzinome beachten keine Vorschriften

Der Hinweis auf ein durch die zuständigen Aufsichtsbehörden zugelassenes DNA-Massenscreeningverfahren auf Gebärmutterhalskrebs in der Volksrepublik China (Becker et al., 2005, Punkt 7) erscheint als wissenschaftlicher Beweis für die Tauglichkeit der Methode unzureichend.

Der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Gregor Mikuz, hat in seiner Eröffnungsrede auf dem Kongress der Gesellschaft im Jahr 2004 die DNA-Zytophotometrie schon fast als obsolet eingestuft, wenn er

feststellt: „Zwei Methoden wurden manchmal bis zum Exzess bemüht: Die DNA-Zytometrie und die Morphometrie (...).“

Für den Einzelpatienten gab es noch immer eine relativ hohe prozentuale Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit anders verlaufen würde als vorgesehen. Herwig Hamperl meinte bei einer privaten Unterredung, man sollte „den Karzinomen nicht vorschreiben, wie sie sich zu verhalten haben, da sie derartige Vorschriften nicht beachten würden (...).“ Diese Einschätzung dürfte allerdings so nicht gerechtfertigt sein; sie stellt jedoch die verständliche Antwort auf den unkritischen Enthusiasmus einiger Verfechter der Aneuploidie-Hypothese als Prognosemarker dar.“

Die DNA-Zytometrie wird seit einigen Jahrzehnten an oralen Läsionen durchgeführt, hat sich jedoch bisher nicht durchgesetzt.

(Fortsetzung auf Seite 12)

## Diagnostik von Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms

### Zusammenfassung und Empfehlung für die Praxis

Die histologische Untersuchung ist nach wie vor die Grundlage der Diagnostik von Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms. Wenn eine Exzisionsbiopsie nicht möglich ist oder unverhältnismäßig erscheint, bietet die Bürstenbiopsie eine nicht-invasive Alternative zur Abklärung. Wichtig ist eine geeignete Bürste.

Die Untersuchung der Zell- und/oder Mikrogewebeprobe kann grundsätzlich durch einen auf dem Gebiet der Oralzytologie erfahrenen Pathologen erfolgen.

Ergänzende computerunterstützte Verfahren stehen heute zur Verfügung. Die Wertigkeit der DNA-Zytometrie alleine wird in diesem Artikel kritisch diskutiert. Für einen breitgefächerten Einsatz außerhalb von klinisch-kontrollierten Studien erscheinen die vorliegenden Erfahrungen noch unzureichend.

Das Oral CDx-Verfahren, das eine speziell entwickelte Bürste und eine neuronale Multiparameter-Analyse der Proben beinhaltet, hat sich in den USA an Hunderttausenden von Patienten bewährt und wird von der American Dental Association empfohlen.

## Zum Stand der Dinge bei der Früherkennung maligner ...

(Fortsetzung von Seite 11)

Die jetzt in Deutschland von der Gruppe um Böcking und Remmerbach vorgelegten Zahlen beziehen sich auf eine begrenzte Zahl von wenigen hundert Patienten, unter anderem knapp 100 Patienten, bei denen in 23 Fällen eine DNA-Analyse gemacht wurde (Maraki et al., 2004), sowie etwas mehr als 200 Patienten (Remmerbach et al., 2004), wobei die klinischen Befunderhebungen, Probenentnahmen und Diagnostik jeweils im Wesentlichen in einer Hand lagen.

Die anekdotischen Einzelfallberichte über Aneuploidienachweise bis 32 Monate vor dem histologischen Malignitätsnachweis (Remmerbach et al., 2003, Maraki et al., 2004, Maraki et al., 2006) tragen zu der Frage der Zuverlässigkeit dieser Methode nichts bei, weil unbeantwortet bleibt, ob und wie oft nach Aneuploidienachweis kein Karzinom entsteht. Von niemandem wurde je bezweifelt, dass aneuploide Zellen Krebs sein können oder sich zu Krebs entwickeln können. Die Methode wäre dann wertvoll, wenn man an scheinbar normalen Zellen eine Aneuploidie nachweisen könnte und so Fälle mit maligner Potenz erfasst würden, die der Histologe oder Zytologe nicht erkennen kann.

### Unzureichendes Probenmaterial

Die genannten Fallberichte dokumentieren aber eindrücklich, dass die „Probe“-Biopsie aus verdächtigen Läsionen absolut unzuverlässig ist und dass, wenn man schon invasiv vorgeht, eine totale Exzision vorgenommen werden sollte (Maerker und Burkhardt, 1998; 2005). Das Versagen einer falschen, das heißt, nicht lege artis angewandten Methode kann im Vergleich nicht den Wert einer anderen beweisen.

Der Schluss, den man aus diesen Untersuchungen ziehen muss, dass nämlich ein an einer adäquaten zytologischen Probe diagnostizierender guter Zytopathologe besser ist als ein an fal-

scher Stelle biopsierender Kliniker oder ein Histopathologe, der gezwungen wird, an unzureichendem Material zu diagnostizieren, muss nicht weiter kommentiert werden. Schließlich müssen neuere Berichte, nach denen die Entfernung von aneuploiden Läsionen keinen Einfluss auf die Mortalität hat (Scully, 2005), das Konzept einer Prävention mit dieser Methode erheblich kompromittieren.

In Anbetracht des bereits jahrzehntelangen Bewährungszeitraums und der bisher vorgelegten, nicht zuletzt durch Fälschungen und geringe Fallzahlen beschränkten Ergebnisse steht für die DNA-Messung als alleiniges Kriterium bei der Beurteilung der malignen Potenz eine Bewährung in der Praxis – wie sie für eine breite, gesundheitspolitisch relevante Anwendung zu fordern ist – nach wie vor aus.

Lippman und Hong (2001) kommen bezüglich der zahlreichen Mitteilungen über fortgeschrittene Methoden zu dem Schluss: „Ein einzelner molekularer Marker oder Markergruppen sind untauglich, um den Verlauf jeder einzelnen oralen Leukoplakie vorherzubestimmen, weil das Mundhöhlenkarzinom sich in einem komplexen Prozess molekularer und genetischer Veränderungen entwickelt. Die Untersuchung auf Aneuploidie kann naturgemäß diploide Karzinome nicht erfassen, die bis zu 50 Prozent der oralen Karzinome ausmachen“. Ähnlich urteilt Schenk (2005): „... beim Versuch, nur an Zellkernen eine zytologische Diagnostik zu betreiben, zeigt sich schnell, dass dies nicht möglich ist“.

Allgemein kann man bezüglich der fortgeschrittenen diagnostischen Methoden – speziell der quantitativen computerassistierten Diagnostik – zusammenfassen, dass diese sich bereits als wichtiges diagnostisches Instrument in der Onkologie, auch der Oralpathologie etabliert hat. Die Frage ist nicht mehr, ob diese Methoden brauchbar und wichtig sind, sondern vielmehr, welche Kombinationen von Techniken

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).

### Kombinationen

Besonderen Erfolg haben hier Kombinationen von DNA-Messung und morphometrischen Parametern (Multiparameter-Bildanalyse) aufzuweisen, wie sie unter anderem in dem computerassistierten *Oral CDx*-Verfahren für die Routinediagnostik zur Verfügung stehen.

In einer Serie von 100 Patienten der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Zürich (Kosicki et al.,

### 3. Ausblick – sinnvoll und effektiv vorgehen

In Anbetracht der Tatsache, dass wesentliche Grundlagen der DNA-Analyse zur Bestimmung der malignen Potenz von Mundschleimhautläsionen offenbar gefälscht wurden, andere ungenügend abgesichert sind, erscheint im Hinblick auf ein nötiges „Massenscreening“ verdächtiger oraler Läsionen zur Krebsfrüherkennung eine Reevaluation dringend nötig. Der grundsätzliche wissenschaftliche Wert einer DNA-Analyse dürfte unbestritten sein. Die nicht nachvollziehbare, aggressive Argumentation von Becker et al. (2005) hat in dieser Diskussion keinen Platz. Dabei muss im Hinblick auf einen epidemiologisch relevanten Einsatz zur Früh-

### Anzeige

## Compudent Position 10

2006) mit Mundschleimhautläsionen, die wegen ihres harmlosen Aussehens nicht exzisionsbiopsiert worden wären, musste der *Oral CDx*-Test als lebensrettend für mindestens vier Patienten mit frühen Stadien eines Plattenepithelkarzinoms angesehen werden und hatte für neun Patienten mit Epitheldysplasie einen wichtigen diagnostischen und therapeutischen und potenziell ebenfalls lebensrettenden Benefit. Der positive Vorhersagewert (PPV) für die Kategorie „atypisch“ der *CDx*-Untersuchungen betrug 42,9 Prozent, während der PPV für die positiven *CDx*-Resultate 100 Prozent betrug.

Kein Verfahren ersetzt derzeit aber die abschließende Beurteilung durch den erfahrenen Histopathologen (Tosi und Cottier, 1989).

erkenntnis von Karzinomen und ihrer Vorstadien auch berücksichtigt werden, wie die quantitativ fast grenzenlose Potenz der Computerauswertung konzeptionell optimal eingesetzt werden kann.

### Computerauswertung zur Vorselektion oder zur Absicherung

Sollte diese (1) am Ende der manuellen, zeitaufwendigen und fehleranfälligen Vorselektion durch den Zytopathologen zur Absicherung der Diagnose oder Klärung von Problemfällen stehen (Konzept ORCA) – die dann in der Regel sinnvoller durch Exzisionsbiopsie abgeklärt werden würden –, oder (2) an den Anfang der Selektion verdächtiger Fälle gestellt werden (Konzept Oral CDx)? Dabei sollte man auch die insbesondere quantitativ limitierten Möglichkeiten von in der oralen Zytodiagnostik erfahrenen Zytopathologen bedenken.

In jedem Falle verspricht eine sorgfältige und durch Erfolg motivierte klinische Inspektion mit gezieltem Einsatz abrasionszytologischer und histologischer Untersuchungen unter Einsatz intelligenter Kombinationen moderner morphologischer Methoden und Marker erstmals einen Durchbruch in der Früherkennung von Vor- und Frühstadien des Mundhöhlenkarzinoms.

**Prof. Dr. Arne Burkhardt,  
Pathologisches Institut,  
Kreiskliniken Reutlingen**

(Das Literaturverzeichnis kann bei der Redaktion angefordert werden.)