

# Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde\*



## Was sind Leitlinien?

Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für angemessene ärztliche bzw. zahnärztliche Vorgehensweisen bei Präventionsmaßnahmen und speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie stellen einen durch definiertes, transparent gemachtes Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus verschiedenen Fachbereichen und/oder Arbeitsgruppen dar. Die Aufgabe einer Leitlinie ist ferner die Wertung des aktuellen Wissens zu speziellen Gesundheitsproblemen und ärztlichem Handeln. Sie dient zudem der Klärung oder auch der Formulierung gegensätzlicher Standpunkte.

Sie sind keine vom Verordnungsgeber vorgeschriebene Richtlinie, sondern Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, zur Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung, und sie sind Instrumente der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements. Sie sollen Behandlungsrisiken minimieren und zu einer wissenschaftlich begründeten, ärztlichen Vorgehensweise motivieren und zugleich die Bedürfnisse und Einstellungen der Patienten berücksichtigen. Leitlinien orientieren sich am Stand des medizinischen Wissens, unabhängig vom aktuellen Leistungsumfang einzelner Versicherungssysteme.

Letztlich dienen Leitlinien der Beantwortung folgender Fragen: Was ist notwendig und sinnvoll? Was ist überflüssig? Was ist obsolet? (siehe Tab. 1).

Auf der Basis der Evidenzstärke der Aussagen erfolgt im Konsensusverfahren aller Beteiligten eine Einstufung in Empfehlungsgrade; dabei sind u. a. Pa-

tienten-Präferenzen, klinische Relevanz oder Umsetzbarkeit in den ärztlichen Alltag zu berücksichtigen:

- A Starke Empfehlung
- B Empfehlung
- O Empfehlung offen/Güterabwägung im Einzelfall

## 1 Einleitung

### 1.1 Priorisierungsgründe

Die Notwendigkeit für die Entwicklung einer Leitlinien zur Diagnostik und zum Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms ergibt sich aus:

- Der Prävalenz des klinischen Problems
- Der Bedeutung der Erfassung und eventuellen Therapie von Vorläuferläsionen als Prävention einer Entstehung maligner Tumoren
- Der diagnostischen Unsicherheit der klinischen Untersucher.

Obwohl Vorläuferläsionen und auch kleine Karzinome ganz überwiegend charakteristische morphologische Merk-

male aufweisen (Abb. 1 und 2), ist die klinische Abgrenzung zu unspezifischen Läsionen nicht immer möglich.

### 1.2 Adressaten der Leitlinie

- Zahnärzte und Fachzahnärzte für Oralchirurgie
- Ärzte, speziell Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

### 1.3 Ausnahmen von der Leitlinie

Nicht unter diese Leitlinie fallen: Patienten in der Nachsorge nach manifesten Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx.

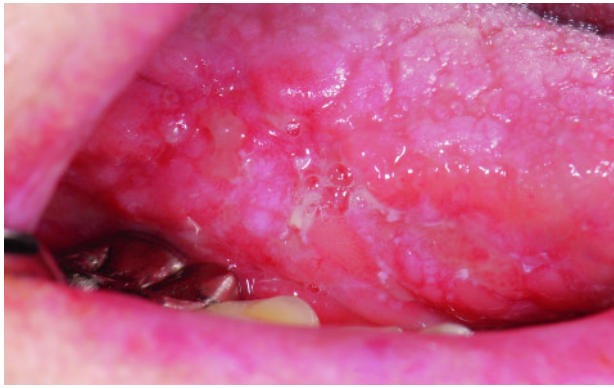
## 2 Definitionen

In der aktuellen WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren (2005) wird das Konzept der intraepithelialen Neoplasie (englisch: Squamous Intraepithelial Neoplasia; abgekürzt: SIN) auf Vorläuferläsionen des Plattenepithelkarzinoms angewandt. Der Begriff der intraepithe-

Einteilung der Evidenzstärke, modifiziert nach AWMF 2001	
Kriterium	Evidenz-Typ
I	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien Evidenz aufgrund einer randomisierten, kontrollierten Studie
II	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Querschnittstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten, Fallstudien

**Tabelle 1** Synopsis der Klassifikationen oraler Vorläuferläsionen.

\* Die ausführliche Version der Leitlinie finden Sie auf der DGZMK-Homepage unter folgender Adresse: <http://www.dgzmk.de/zahnaerzte/wissenschaft-forschung/leitlinien.html>.



**Abbildung 1** Fortgeschrittene Vorläuferläsion der Zunge. Als führendes klinisches Symptom fällt die Inhomogenität der Läsion auf; erosive Bezirke und hyperkeratotische Areale liegen nebeneinander vor. Histologisch wurde die Läsion als squamöse intraepitheliale Neoplasie Grad 3 klassifiziert und entspricht daher einer High-Risk Läsion, die zwingend entfernt werden muss.



**Abbildung 2** Frühes Stadium eines invasiven Plattenepithelkarzinoms. In der Umgebung der zentralen, wenige Millimeter durchmessenden Ulzeration finden sich hyperkeratotische Schleimhautareale in unterschiedlicher Ausprägung. Auch diese Läsion erscheint daher klinisch inhomogen.

(Abb. 1 u. 2: DGZMK)

lialen Neoplasie ist der alten Bezeichnung der Epitheldysplasie gleichzusetzen und zu bevorzugen, da der potentiell neoplastische Charakter der Läsionen damit auch in der Nomenklatur abgebildet ist. Zur Verbesserung der Lesbarkeit wird im folgenden Text einheitlich der Begriff der Vorläuferläsion anstelle der ansonsten sehr unterschiedlichen Bezeichnungen (Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, potentiell maligne Läsion, Precursorläsion etc.) verwendet.

Man unterscheidet analog der Dysplasiegrade eine niedriggradige, mäßiggradige und hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN 1 – SIN 3). In dieser Nomenklatur entspricht die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN 3) dem alten Begriff des Karzinoma in situ (Karzinomrisiko von 90 %) (siehe Tab. 2).

### 3 Ziele der Leitlinie

Übergeordnetes Ziel der Leitlinie ist die Erkennung von Schleimhautveränderungen und konkret die Prävention einer malignen Transformation durch die Beseitigung von relevanten Vorläuferläsionen. Dies setzt insbesondere die Abgrenzung entzündlicher und irritationsbedingter von neoplastischen Läsionen voraus. Die konkreten Empfehlungen der Leitlinie sollen die Versorgungsqualität für die betroffene Patientengruppe verbessern durch:

- a) Vermeidung einer iatrogenen Verzögerung der Therapie bei malignen

Läsionen oder nicht malignen Läsionen, die einer spezifischen Therapie bedürfen.

- b) Vermeidung einer verzögerten Diagnosestellung bei oralen Indikatorläsionen (Paraneoplasien, blasenbildende Dermatosen etc.).
- c) Verminderung der Morbidität, die durch die Entfernung harmloser Läsionen verursacht wird.

### 4 Symptome

Klinische Symptome von Mundschleimhautveränderungen können sein:

- Verlust des Oberflächenglanzes
- Verhornungstendenz (weiße Läsionen/Leukoplakie)
- Flächiger Verlust der Oberflächenintegrität (rote Läsionen/Erythroplakie)
- Erosion
- Ulzeration
- Blasenbildung/Desquamation
- Induration
- Atrophie
- Pigmentierung
- Schmerzempfindung, Brennen

### 5 Untersuchungen

#### 5.1 Notwendige Untersuchungen zur Therapieentscheidung

- Inspektion: Hierbei soll durch einen systematischen Untersuchungsgang

sichergestellt werden, dass sämtliche relevante Regionen der Mundschleimhaut eingesehen und kritisch gewürdigt werden.

- Palpation

#### 5.2 Weiterführende Untersuchungen

- Überprüfung auf Ursachen mechanischer Irritationen
- Vitalitätsprobe der benachbarten Zähne zur Erfassung odontogener entzündlicher Ursachen
- Bestimmung parodontaler Parameter zur Erfassung parodontaler entzündlicher Ursachen
- Röntgenuntersuchung zur Erfassung ossärer entzündlicher Ursachen
- Untersuchung des Lymphknotenstatus zur Bewertung entzündlicher Begleitreaktionen oder zur Erkennung einer Tumorausbreitung
- Sensibilitätsprüfung (N. lingualis und N. mentalis) zur Bewertung der Schmerzempfindung oder zur Erkennung einer Tumorausbreitung

#### 5.3 In begründeten Einzelfällen hilfreiche Untersuchungen

- Abstrich für mikrobiologische Diagnostik
- Virologische Diagnostik
- Intravitalfärbung mit Toudinblau (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)
- Autofluoreszenzdiagnostik (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)

## 6 Therapie/Diagnostik

### 6.1 Konservative Therapie und Maßnahmen zur Abgrenzung inflammatorischer/irritativer Phänomene

- Beseitigung der Ursache bei mechanisch/toxisch irritativen Läsionen
- Lokale antiseptische Maßnahmen bei akuten Entzündungen
- Antibiotikatherapie bei akuter Entzündung mit Ausbreitungstendenz
- Lokale Kortikoidtherapie (z.B. bei Lichen der Mundschleimhaut) (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)
- Andere topische Medikamente: Retinoide, Bleomycin, Ketorolac (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)

### 6.2 Operative Diagnostik/Therapie

- Zytologie unter Gewinnung von mittleren Zellschichten (z.B. Bürsten („Brush“)-Biopsie)
- Inzisionsbiopsie
- Exzisionsbiopsie
- Laserablation (Vaporisierung) nach histologischer Absicherung
- Laborchemische Untersuchungen bei Begleiterkrankungen

### 6.3 Ergänzende Maßnahmen

- Änderung, Neuanfertigung oder Umstellung von restaurativen oder prothetischen Maßnahmen
- Systematische Kontrolluntersuchungen
- Verhaltenslenkung zur Vermeidung/Reduktion von Risikofaktoren

## 7 Risikofaktoren, die eine klinische Erkennung oder die Biopsie von Vorläuferläsionen erschweren

- Eingeschränkte Mundöffnung
- systemische Erkrankungen mit Einfluss auf das lokale Operationsrisiko (z.B. Hämorrhagische Diathesen)
- Erschwerte Zugänglichkeit der Läsionen durch Würgereiz oder Compliance-Defizit
- Nähe zu funktionell/anatomisch wichtigen Strukturen
- Lokalisation in Regionen mit hoher morphologischer Variationsbreite (Gingiva)

WHO 2005: Dysplasie	Ljubljana Klassifikation squamöser intraepithelialer Läsionen (SIL)	Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN)	Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) reduziert
Squamöse Hyperplasie	Squamöse (einfache)Hyperplasie	-	-
Geringgradige Dysplasie	Basale und parabasale Hyperplasie	SIN I	SIN: Geringes Risiko
Mäßiggradige Dysplasie	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)	SIN II	SIN: hohes Risiko
Hochgradige Dysplasie		SIN III	
Karzinoma in situ	Karzinoma in situ		
Invasives Karzinom			

**Tabelle 2** Einteilung der Evidenzstärke, modifiziert nach AWMF 2001.

## 8 Komplikationen

### 8.1 Komplikationen aus dem konservativem Vorgehen bei Mundschleimhautveränderungen

- Verzögerung der Therapie
- Psychische Belastung des Patienten durch längere diagnostische Unsicherheit
- Abbruch des Arzt-Kontaktes durch den Patienten

### 8.2 Komplikationen aus der operativen Entfernung von Mundschleimhautveränderungen

- Infektion, Blutung
- Schädigung von Nachbarstrukturen
- Ungünstige Narbenbildung

## 9 Empfehlungen

### 9.1 Grundsätzliche Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen

Im Rahmen der zweimal jährlich empfohlenen systematischen Untersuchung der Mundhöhle soll sichergestellt werden, dass sämtliche Regionen der Mundschleimhaut, der Lippen und der unmittelbar angrenzenden Gewebe eingesehen und kritisch gewürdigt werden. Bei Veränderungen ist eine weitere diagnostische Abklärung erforderlich. **A** Wenn die Ursache für die Schleimhautveränderungen z.B. in einer mecha-

nischen oder entzündlichen Grunderkrankung vermutet wird, soll eine Ursachenbeseitigung ggf. auch Therapie der Grunderkrankung erfolgen.. **A** Bei Verdacht auf ein manifestes Karzinom, soll eine umgehende Überweisung zur Einleitung weiterführender Diagnostik und Therapie erfolgen. **A** Bei Verdacht auf eine Vorläuferläsion ist eine histologische Klärung erforderlich. **A** Als verdächtig gilt jede Läsion, die nach einer Beobachtung oder Therapie über 2 Wochen keine Rückbildungstendenz zeigt und sich nicht eindeutig einer definierten Grundkrankheit oder Ursache zuordnen lässt (z. B.Lichen planus). **A**

### 9.1.1 Empfehlungen zur Methodik der Probengewinnung

Die konventionelle Exfoliativzytologie, beispielsweise mittels Watteträger, erfasst nur oberflächliche Zellschichten und kann deshalb die Malignität einer Läsion nicht mit hinreichender Sicherheit ausschließen. Sie soll daher nicht angewendet werden. **A** Stattdessen soll für eine zytologische Untersuchung eine Entnahme mit Bürsten erfolgen, die auch die mittleren und tieferen Zellschichten erfasst. Für die Bürstenbiopsie ist zwischenzeitlich eine hohe Treffsicherheit belegt **A** Zur Zeit werden zusätzliche Verfahren wie beispielsweise die DNA-Zytometrie und immunhistochemische Verfahren zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit erprobt. **O**

Bei jeder klinisch malignomsuspekten Läsion stellt die histologische Untersuchung einer repräsentativen Biopsie den Goldstandard der Diagnosesicherung dar. Eine vollständige (diagnostische) Exzision der gesamten Läsion muss nicht regelmäßig gefordert werden, kann aber bei inhomogenen oder flächigen Befunden alternativ zu Mehrfachbiopsien sinnvoll sein. Eine vollständige diagnostische Exzision ist insbesondere dann vorzunehmen, wenn eine Inzisionsbiopsie eventuell nicht repräsentativ für die gesamte Läsion sein könnte. **A**

Mundschleimhautläsionen, bei denen primär nicht die Indikation zu einer Biopsie gestellt wird, sondern bei denen eine Verlaufskontrolle vorgesehen ist, bei denen aber dennoch eine Restunsicherheit bzgl. der Dignität besteht, sollten einer Bürstenzytologie zugeführt werden. **B**

### 9.1.2 Empfehlungen zum Zeitpunkt einer Biopsie (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)

Von einer Inzisions- oder Exzisions-Biopsie kann Abstand genommen werden, wenn innerhalb von 2 Wochen nach Ausschaltung einer adäquaten Ursache eine Rückbildung der Läsion erkennbar wird. **A**

In diesem Fall muss die klinische Kontrolle bis zur vollständigen Rückbildung fortgesetzt werden, da eine partielle Rückbildung bei malignen Läsionen durch die Ausheilung einer überlagerten entzündlichen Komponente vorgetäuscht werden kann. **A**

Ist nach weiteren 2 Wochen keine vollständige Ausheilung erfolgt, soll daher eine histologische Abklärung (Biopsie) erfolgen. **A**

### 9.1.3 Empfehlungen zur Therapie und zur klinischen Verlaufsbeobachtung (siehe hierzu Langversion der Leitlinie)

Klinisch homogene, histologisch als benigne oder als SIN I (gering dysplastisch) gewertete Läsionen können nach überwiegender Auffassung zunächst beobachtet werden. Histologisch als SIN II

oder III klassifizierte Läsionen (mäßig- oder höhergradige Dysplasien) sollen vollständig exzidiert werden. **A**

Bei Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der histologischen Bewertung (bsp. inhomogene Leukoplakie ohne histologische Dysplasie) soll eine erneute histologische Überprüfung erfolgen. **A**

Bei dysplastischen leukoplakischen Läsionen ist ein Kontrollintervall von 3 Monaten, bei nicht dysplastischen leukoplakischen Veränderungen ein Kontrollintervall von 6 Monaten anzuraten. Für den Lichen der Mundschleimhaut existieren konkrete Empfehlungen zum Nachsorgeintervall. Hier soll das Untersuchungsintervall 4 Monate nicht überschreiten. **A** Unabhängig von der Art der Therapie soll dem Patienten eine langfristige Kontrolle empfohlen werden. **A**

## 9.2. Empfehlungen zur Durchführung operativer Maßnahmen

### 9.2.1 Ambulante / Stationäre Behandlung / Narkosebehandlung

Im Allgemeinen ist eine ambulante Behandlung in Lokalanästhesie ausreichend. Eine Behandlung unter Allgemeinanästhesie/Sedierung kann abhängig von der Lokalisation bei erwartbaren Problemen der Mitarbeit (z.B. Würgereiz) des Patienten, bei großem Gesamtumfang der mukogingivalen Maßnahmen, bei manifesten lokalen Risikofaktoren (siehe unter 7) oder nach Berücksichtigung dieser und allgemeinmedizinischer Kriterien nach der Präferenz des Patienten indiziert sein.

Eine stationäre Behandlung kann beispielsweise bei schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen oder besonderen OP-Verläufen indiziert sein. **B**

## 10 Literatur

Siehe Langversion der Leitlinie

## 11 Links

Siehe Langversion der Leitlinie

## 12 Angaben zur Erstellung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGZMK), die Konsensusverfahren wurden von der Zahnärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ZZQ) organisiert und von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF, Prof. Dr. Ina Kopp) moderiert.

### Autoren der Leitlinien und Teilnehmer am Konsensusprozess

#### Entwurf und Koordination:

Prof. Dr. Dr. M. Kunkel, Bochum

Dr. Katrin Hertrampf, MPH, Kiel

Weitere Autoren: siehe Langversion der Leitlinie

### Am Konsensusprozess beteiligte Fachgesellschaften und Berufsverbände:

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGZMK)

Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie in der DGZMK (AGKi)

Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin

Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde e. V. (DGZPW)

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DGP)

Bundesverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Deutsche Gesellschaft für Pathologie Bundeszahnärztekammer (BZÄK)

Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)

Die Leitlinie wird 2015 aktualisiert 