

S2k-Leitlinie (Langversion)

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

AWMF-Registernummer: 007-092

Stand: September 2019

Gültig bis: August 2024

Federführende Fachgesellschaften:

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

Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNOKHC)

Deutsche Gesellschaft für Implantologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien e.V. (DGPro)

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

Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Arbeitsgemeinschaft HNO und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in der Onkologie (DKG AHMO)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:

- Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie in der DGZMK (AGOKi)
- Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
- Berufsverband Deutscher Pathologen (BDP)
- Bundeszahnärztekammer (BZÄK)
- Interdisziplinärer Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin (AKOPOM)
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)
- Zentrum Zahnärztliche Qualität (ZZQ)
- Selbsthilfenetzwerk Kopf-Hals-Mundkrebs e.V., Selbsthilfegruppe "Sichtbar"

publiziert
bei:



Autoren/Koordinatoren:

Prof. Dr. Katrin Hertrampf
Prof. Dr. Dr. Martin Kunkel (DGMKG)

Methodische Begleitung:

Dr. Susanne Blödt (AWMF)
Dr. Silke Auras (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)
Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

Jahr der Erstellung: März 2010

vorliegende Aktualisierung/ Stand: September 2019

gültig bis: August 2024

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK (www.dgzmk.de) oder der AWMF (www.awmf.org). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Webseiten heruntergeladen haben, sollten Sie dort nochmals prüfen, ob es ggf. eine aktuellere Version gibt.

Inhalt

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Informationen zur Leitlinie | 1 |
| 1.1 | Federführende Fachgesellschaft | 1 |
| 1.2 | Zitierweise | 1 |
| 1.3 | Mandatsträger / Teilnehmer Konsensuskonferenz..... | 1 |
| 1.4 | Methodische Begleitung und Moderation: | 2 |
| 1.5 | Literaturrecherche:..... | 2 |
| 1.6 | Finanzierung der Leitlinie: | 2 |
| 2 | Geltungsbereich und Zweck | 3 |
| 2.1 | Priorisierungsgründe | 3 |
| 2.2 | Ziel der Leitlinie | 4 |
| 2.3 | Adressaten der Leitlinie..... | 4 |
| 2.4 | Ausnahmen von der Leitlinie..... | 4 |
| 2.5 | Verbindungen zu anderen Leitlinien | 4 |
| 2.6 | Patientenzielgruppe | 5 |
| 2.7 | Versorgungsbereich..... | 5 |
| 2.8 | Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie..... | 5 |
| 3 | Definitionen..... | 6 |
| 3.1 | ICD-10 Codes | 7 |
| 4 | Symptome | 8 |
| 5 | Untersuchungen | 8 |
| 5.1 | Notwendige Untersuchungen zur Therapieentscheidung | 8 |
| 5.2 | Weiterführende Untersuchungen | 8 |
| 5.3 | In begründeten Einzelfällen hilfreiche Untersuchungen..... | 9 |
| 5.3.1 | Untersuchungen, deren Stellenwert nicht durch belastbare Studiendaten gesichert ist | 9 |
| 6 | Therapie/Diagnostik..... | 11 |
| 6.1 | Maßnahmen zur Abgrenzung inflammatorischer/irritativer Phänomene | 11 |
| 6.2 | Operative Diagnostik/Therapie | 11 |
| 6.3 | Ergänzende Maßnahmen | 12 |
| 7 | Risikofaktoren, die eine klinische Erkennung von potenziell malignen oralen Läsionen erschweren | 12 |
| 8 | Komplikationen | 12 |
| 8.1 | Komplikationen aus dem konservativen Vorgehen bei Mundschleimhaut-veränderungen | 12 |
| 8.2 | Komplikationen im Rahmen der operativen Entfernung von Mundschleimhaut-veränderungen..... | 13 |

| | | |
|-------|--|----|
| 9 | Empfehlungen | 14 |
| 9.1 | Grundsätzliche Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen | 14 |
| 9.1.1 | Empfehlung zur Methodik der Probengewinnung | 16 |
| 9.1.2 | Empfehlungen zum Zeitpunkt einer Biopsie | 18 |
| 9.1.3 | Empfehlungen zur Therapie und zur klinischen Verlaufsbeobachtung | 19 |
| 9.2 | Empfehlungen zur Durchführung operativer Maßnahmen | 20 |
| 9.2.1 | Ambulante/Stationäre Behandlung/Narkosebehandlung | 20 |
| 10 | Literatur | 22 |
| 11 | Links | 26 |
| 12 | Algorithmus zur Untersuchung der Mundschleimhaut | 26 |

1 Informationen zur Leitlinie

1.1 Federführende Fachgesellschaft

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

Schoppastrasse 4
65719 Hofheim

Tel: 06192-20 63 03

Fax: 06192-20 63 04

Mail: info@dgmkg.de

1.2 Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG): Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Version September 2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-092.html>, Zugriff am [bitte hier Datum eingeben].

1.3 Mandatsträger / Teilnehmer Konsensuskonferenz

| Beteiligte Fachgesellschaften/ Organisationen | Kürzel | Mandatsträger |
|--|-----------|---|
| Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie | AGOKI | Prof. Dr. A. M. Schmidt-Westhausen |
| Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin | AKOPOM | Prof. Dr. Dr. U. Müller-Richter |
| Bundesverband Deutscher Oralchirurgen | BDO | Prof. Dr. J. Jackowski Prof. Dr. T.M. Remmerbach |
| Bundeszahnärztekammer | BZÄK | Dr. J. Beck |
| Berufsverband Deutscher Pathologen | BDP | *) |
| Deutsche Dermatologische Gesellschaft | DDG | Prof. Dr. F. Kiesewetter |
| Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie | DGHNO-KHC | Prof. Dr. J.P. Klußmann |

| | | |
|--|--------|---|
| | | Prof. Dr. C. Wittekindt (Stellvertreter) |
| Deutsche Gesellschaft für Implantologie | DGI | Prof. Dr. F. Schwarz |
| Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie | DGMKG | Prof. Dr. K. Hertrampf (Koordination) Prof. Dr. Dr. M. Kunkel (Mandat) |
| Deutsche Gesellschaft für Parodontologie | DGPARO | PD Dr. C. Graetz |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie | DGP | *) |
| Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde | DGPro | Prof. Dr. H.-J. Wenz, MME |
| Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Arbeitsgemeinschaft HNO und MKG-Chirurgie in der Onkologie) | DKG | Prof. Dr. J.P. Klußmann |
| Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung | KZBV | Dr. J. Beck |

*) Der Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und dem Berufsverband Deutscher Pathologen (BDP) schied während des Erstellungsprozesses aus der Leitliniengruppe aus. Beiden Fachgruppierungen wurde die Möglichkeit eingeräumt, den fertigen Leitlinienentwurf zu kommentieren, in beiden Fällen erfolgte Zustimmung.

1.4 Methodische Begleitung und Moderation:

| | |
|--|-------|
| Dr. S. Blödt (Methodische Begleitung/Moderation) | AWMF |
| Dr. S. Auras, MPH (Methodische Begleitung) | DGZMK |
| Dr. A. Weber, M.Sc. (Methodische Begleitung) | DGZMK |

1.5 Literaturrecherche:

K. Hertrampf, Kiel
M. Kunkel, Bochum

1.6 Finanzierung der Leitlinie:

Siehe Leitlinienreport

2 Geltungsbereich und Zweck

2.1 Priorisierungsgründe

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

- **Prävalenz des klinischen Problems:**

Obwohl umfassende epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Mundschleimhautveränderungen insbesondere potenziell maligner oraler Läsionen an unselektierten Populationen fehlen, handelt es sich um ein relevantes klinisches Problem. So wird die Prävalenz leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen für die männliche Bevölkerung in einer Größenordnung bis zu 4% angenommen (Neville *et al.*, 2002, Petti, 2003, Reichart 2000), während die Prävalenz in der weiblichen Bevölkerung bei rund 1% geschätzt wird (Reichart 2000). Die Mehrzahl oraler Plattenepithelkarzinome entsteht auf der Basis von potenziell malignen Läsionen (Forastiere *et al.*, 2001).

- **Bedeutung der Erfassung und eventuellen Therapie von potenziell malignen oralen Läsionen als Prävention einer Entstehung maligner Tumoren (O'Shaughnessy *et al.*, 2002).**

- **Bedeutung einer früheren Erfassung manifester Neoplasien.**

Die Mehrzahl oraler Plattenepithelkarzinome wird auch in Ländern mit hohem medizinischem Versorgungsstandard erst in fortgeschrittenen Stadien der Tumorprogression diagnostiziert (Vokes *et al.*, 1993, Pritzkeleit *et al.* 2007, Hertrampf *et al.* 2012). Die Diagnoseverzögerung durch den zuerst versorgenden Arzt/Zahnarzt¹ liegt dabei im Mittel in einer Größenordnung von 2-4 Monaten und ist als negativer Prognosefaktor in zahlreichen Studien belegt (Allison *et al.*, 1998; Amir *et al.*, 1999; Kowalski and Carvalho, 2001; Teppo *et al.*, 2003). Diesen Berufsgruppen fällt insbesondere eine wichtige Rolle in der Früherkennung der potenziell malignen oralen Läsionen und den Tumoren im niedergelassenen Bereich zu (Walsh *et al.* 2013), da eine frühere Detektion des Tumors einen positiven Einfluss auf die Prognose und damit auf die Überlebensrate hat (Brocklehurst *et al.* 2013).

- **Diagnostische Unsicherheit der klinischen Untersucher.**

Erhebungen in Nordamerika (USA und Kanada) und in europäischen Ländern wie Italien und Deutschland zeigten eine erhebliche Spannweite, wie ausreichend geschult sich Zahnärzte für eine onkologische Untersuchung fühlen (Clovis *et al.*, 2002a,b, Colella *et al.* 2008, Appelbaum *et al.* 2009, Hertrampf *et al.* 2010). Strukturierte Fortbildungsangebote, die gezielt diese Aspekte aufgriffen, konnten einen Zuwachs in der Sicherheit der onkologischen Untersuchung zeigen (Hertrampf *et al.* 2011+2013).

¹ Mit der Verwendung der maskulinen Form sind gleichermaßen männliche, weibliche und andere Personen gemeint.

2.2 Ziel der Leitlinie

Übergeordnetes Ziel der Leitlinie ist die Erkennung von Schleimhautveränderungen und konkret die Prävention einer malignen Transformation durch die Beseitigung von relevanten potenziell malignen oralen Läsionen. 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 Diagnose und Therapie bei malignen Läsionen oder nicht malignen Läsionen, die einer spezifischen Therapie bedürfen.
- b) Verminderung der Morbidität, die durch die Entfernung harmloser Läsionen verursacht wird.

2.3 Adressaten der Leitlinie

- Zahnärzte und Fachzahnärzte
- Ärzte für HNO, Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Dermatologen, Pathologen

2.4 Ausnahmen von der Leitlinie

Nicht unter diese Leitlinie fallen:

- Patienten in der Nachsorge nach manifesten Karzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx
- Weitere Ausnahmen sind immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Erkrankungen, wie z. B. Lichen ruber mucoae, Kollagenosen, Vaskulitiden, rheumatologische Erkrankungen, Lupus erythematodes

2.5 Verbindungen zu anderen Leitlinien

- Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphthoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut (AWMF-Registernummer: 007-101)
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid, Diagnostik und Therapie (AWMF-Registernummer: 013-071)
- Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie (AWMF-Registernummer: 007-100OL)

2.6 Patientenzielgruppe

Patienten mit Mundschleimhautveränderungen

2.7 Versorgungsbereich

ambulant und stationär, Prävention und Früherkennung, primärärztliche und spezialärztliche Versorgung

2.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Langversion der Leitlinie
- Leitlinienreport mit Darstellung von Interessenkonflikten
- Algorithmus

3 Definitionen

In der aktuellen WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren 2017 (El-Naggar et al 2017) wird das Konzept der intraepithelialen Neoplasie (englisch: Squamous Intraepithelial Neoplasia: abgekürzt: SIN) auf potenziell maligne orale Läsionen (vorher: orale Vorläuferläsionen) des Plattenepithelkarzinoms angewandt. Der Begriff der intraepithelialen Neoplasie ist der alten Bezeichnung der Epitheldysplasie gleichzusetzen. Damit wird der potenziell neoplastische Charakter der Läsionen auch in der Nomenklatur abgebildet. Im folgenden Text wird nach der WHO-Klassifikation (2017) einheitlich der Begriff der potenziell malignen oralen Läsionen anstelle der Vorläuferläsion und ansonsten sehr unterschiedlichen Bezeichnungen (Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, potenziell 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 Carcinoma in situ (Karzinomrisiko von 90%) (Wolff et al. 2012, Macfarlane et al. 1992, Department of Dental Services 1994, British Dental Association-Webseite) (siehe Übersicht 1).

Übersicht 1: Synopsis der Klassifikationen potenziell maligner oralen Läsionen

| WHO 2017: Dysplasien | WHO 2005: Dysplasie | Ljubljana Klassifikation squamöser intra- epithelialer Läsionen (SIL) | Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN) | Squamöse intra- epitheliale Neoplasie (SIN) reduziert |
|---|----------------------------|---|---|---|
| - | Squamöse Hyperplasie | Squamöse (einfache) Hyperplasie | - | |
| Geringgradige Dysplasie (low grade) | Geringgradige Dysplasie | Basale und parabasale Hyperplasie | SIN I | SIN: Geringes Risiko |
| Mäßiggradige Dysplasie (high grade) | Mäßiggradige Dysplasie | Atypische Hyperplasie (Risikoepithel) | SIN II | SIN: hohes Risiko |
| Hochgradige Dysplasie (high grade) | Hochgradige Dysplasie | | SIN III | |
| Carcinoma in situ | Carcinoma in situ | Carcinoma in situ | | |
| Invasives Karzinom | Invasives Karzinom | | | |

(Gale et al 2005, Driemel et al. 2006, Van der Waal 2009, El-Naggar et al. 2017)

* Die Proliferative Verrucöse Leukoplakie (PVL) nimmt eine Sonderstellung ein, da hier der morphologische Dysplasiegrad nicht mit dem klinischen Gefährdungspotential korreliert. Obwohl bei der PVL typischerweise niedrige Dysplasiegrade gefunden werden oder eine Dysplasie gänzlich fehlen kann, ist bei dieser Entität mit einer besonders hohen malignen Transformationsrate (um 70%) und einer konsekutiv hohen tumorbezogenen Mortalität zu rechnen.

3.1 ICD-10 Codes

Da eine wesentliche diagnostische Aufgabe darin besteht, potenziell maligne orale Läsionen von morphologisch ähnlichen Erkrankungen der Mundhöhle abzugrenzen, befasst sich die Leitlinie insgesamt mit Erkrankungsbildern, die durch folgende ICD-Codes beschrieben werden:

| Leitlinie | ICD |
|---|---|
| <p>Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde</p> | <p>Gingivahyperplasie (K06.1) Gingivalläsionen und Läsionen des zahnlosen Alveolarkammes in Verbindung mit Trauma (K06.2) Rezidivierende orale Aphthen (K12.0) Sonstige Formen der Stomatitis (K12.1) Wangen- und Lippenbiss (K13.1) Leukoplakien und sonstige Affektionen des Mundhöhlenepithels (K13.2) Haarleukoplakie (K13.3) Granulom und granulomähnliche Läsionen der Mundschleimhaut (K13.4) Orale submuköse Fibrose (K13.5) Irritative Hyperplasie der Mundschleimhaut (K13.6) Sonstige und nicht näher bezeichnete Läsionen der Mundschleimhaut (K13.7) Krankheiten der Zunge (K14.0-14.9) Carcinoma in situ der Mundhöhle, des Ösophagus und des Magens (D00.0) Gutartige Neubildung des Mundes und Pharynx (D10.2/D10.3/10.5) Neubildung unsicheren und unbekanntes Verhaltens der Mundhöhle und der Verdauungsorgane (D37.0)</p> |

4 Symptome

Klinische Symptome von potenziell malignen 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 wird durch einen systematischen Untersuchungsgang sichergestellt, 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 dentogener und 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
- Überprüfung einer Reaktion auf dentale Werkstoffe

5.3.1 Untersuchungen, deren Stellenwert nicht durch belastbare Studiendaten gesichert ist

- Intravitalfärbung mit Toluidinblau ^a
- optische Hilfsmittel
 - Chemi-Lumineszenz- und Autofluoreszenzdiagnostik ^b
 - Narrow band imaging ^c

a) Hintergrundtext: Intravitalfärbung mit Toluidinblau:

Methoden der intravitalen Anfärbung der Mundschleimhaut zur spezifischen Hervorhebung maligner Läsionen auf der Basis von Toluidin-Blau werden bereits seit mehr als 40 Jahren beschrieben. Als Grundprinzip wird die vermehrte Bindung des DNA-affinen Farbstoffes in Geweben mit erhöhtem Zellumsatz postuliert (Patton et al. 2008). Auf molekularer Ebene wurde eine Assoziation zwischen chromosomalen Veränderungen (z.B. 3p/9p LOH) und dem Färbeverhalten der Schleimhautveränderungen gezeigt (Zhang et al. 2005).

Die Treffsicherheit ist in klinischen Untersuchungen sehr variabel, für die Sensitivität finden sich Angaben von 38-98% und für die Spezifität ein Bereich von 9-93% (Patton et al. 2008, Cancela-Rodrigues et al. 2011, Rahman et al. 2012). Trotz der langjährigen Verfügbarkeit und einer insgesamt recht großen Zahl von Literatur-Mitteilungen befassen sich nur wenige Studien mit der Anwendung von Toluidin-Blau zur Detektion von Schleimhautläsionen, die nicht bereits im Vorfeld klinisch erkannt worden waren (Lingen et al. 2008). Daneben weisen mehrere Autoren kritisch auf die geringe Treffsicherheit für potenziell maligne orale Läsionen mit einer Sensitivität von bis unter 50% hin (Onofre et al. 2001; Martin et al. 1998; Fedele 2009).

Insgesamt hat der recht große Aufwand in der klinischen Umsetzung der Färbung eine Verbreitung der Methoden und den Einsatz in der zahnärztlichen Praxis bisher verhindert und es finden sich in der Literatur auch keine Daten über die Anwendung in der Primärversorgung. Nach mehr als 5 Jahrzehnten ist daher eine maßgebliche Entwicklung und Verbreitung der Methode nicht mehr zu erwarten.

b) Hintergrundtext: Chemi-Lumineszenz- und Autofluoreszenzdiagnostik:

In den letzten Jahren sind die Verfahren zur Chemi-Lumineszenz und zur Auto-fluoreszenzdiagnostik als unterstützende optische Hilfsmittel bei der Detektion potenziell maligner oraler Läsionen und der oralen Karzinome in verschiedenen Studien untersucht worden.

Beim Verfahren der Chemi-Lumineszenz Lichtquelle wird die Mundschleimhaut mit 1% Essigsäure vorbehandelt. Mögliche Veränderungen in der Keratinisierung sollen sich weiß darstellen und durch die anschließende Behandlung mit Toluidinblau hervorstechen (exponieren). Bei der Autofluoreszenzdiagnostik sollen sich unter Benutzung von blauem Licht dysplastische bzw. neoplastische Läsionen aufgrund des Verlustes der Fluoreszenz dunkel gegenüber der gesunden (grünen) Mundschleimhaut darstellen. Koch et al. (2010) konnten bei der Untersuchung unter Anwendung von Autofluoreszenzdiagnostik bei einem Patientenkollektiv (N=78) mit auffällig klinischen Schleimhautläsionen zwar eine hohe Sensitivität von 93% zeigen, allerdings lag die Spezifität bei nur 13-17%. In der Studie von Mehrota et al. (2010) kamen beide optischen Methoden zur Anwendung und zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse. Das Verfahren mit Autofluoreszenzdiagnostik wies bei 156 untersuchten Läsionen eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 38,9% auf. Bei der Anwendung mit Chemi-Lumineszenz lag bei den 102 untersuchten Läsionen die Sensitivität bei 0 und die Spezifität bei 75,5%. Weitere Studien, die diese Verfahren untersucht haben weisen ähnliche kritische unzufrieden stellende Ergebnisse auf (Shin et al. 2010, Awan et al. 2011, Balevi 2011, Scheer et al. 2011, Farah et al. 2012)

Die inhomogene und unzureichende Datenlage zeigt für beide optischen Verfahren nach wie vor keine ausreichende wissenschaftlich Grundlage zur Anwendung im Bereich der Früherkennung von potenziell malignen oralen Läsionen und Mundhöhlenkarzinomen.

c) Hintergrundtext: Narrow band imaging

Als weitere optische Methoden zur Früherkennung von Mundhöhlenkarzinomen und potenziell malignen oralen Läsionen wurde in den letzten Jahren das narrow band imaging aus anderen Bereichen der Oberflächendiagnostik in der Mundhöhle in Studien evaluiert. Die Methode verwendet anstelle des kontinuierlichen Frequenzspektrums des weißen Lichtes, zwei schmalbandige Frequenzbereiche (400-430nm und 525-555nm), um Unterschiede im Gefäßplexus darzustellen. Yang et al. (2012 und 2013) zeigten anhand eines Patientenkollektivs n=317 für das Schmalband-Licht eine Sensitivität von 96,3% und eine Spezifität von 60,1%, gegenüber Weißlicht mit 87% Sensitivität und 93,5% Spezifität. Allerdings ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse und eine mögliche Empfehlung nur bedingt möglich, da es sich bei den Studien aus dem asiatischen Raum in der Mehrzahl um bukkale Läsionen handelte, bedingt durch den Genuss von Betel-Produkten und somit diverse Lokalisationen für Läsionen unterrepräsentiert waren. Ein systematischer Review von 2014 (Vu & Farah 2014) kam zu der Schlussfolgerung, dass diese Methode durchaus diagnostisches Potenzial besitzt, allerdings eine Aussage für eine Empfehlung im Bereich der Früherkennung aufgrund der unzureichenden und nicht ausreichend belastbaren Datenlage nicht möglich ist.

6 Therapie/Diagnostik

6.1 Maßnahmen zur Abgrenzung inflammatorischer/irritativer Phänomene

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

d) Hintergrundtext: Lokale Kortikoidtherapie

Für den symptomatischen Lichen ruber mucosae der Mundschleimhaut stellt die lokale Behandlung mit Steroiden die Therapie der ersten Wahl dar (Lodi et al. 2005). Für eine Empfehlung einer spezifischen Steroid-Therapie hinsichtlich des Outcomes „Schmerzreduktion“ liegt nach wie vor keine ausreichende Evidenz vor (Thongprasom et al. 2011). Dies bestätigte auch die Studie von Liu et al. (2013). Sie konnten allerdings in ihrer randomisiert kontrollierten Studie hinsichtlich des Outcomes „Wiederauftreten einer Läsion innerhalb von 3 Monaten“ einen positiven Therapieeffekt einer intraläsionalen Therapie mit Bethamethason gegenüber einer Therapie mit Triamcinolon feststellen.

Fehlendes Ansprechen auf eine Steroidapplikation erhärtet die Indikation zur Biopsie (Thongprasom und Dhanuthai, 2008).

e) Hintergrundtext: Andere topische Medikamente

Obwohl in einigen Studien über gute primäre klinische Ansprechraten berichtet werden, konnte bislang hinsichtlich des relevanten Endpunktes „maligne Transformation“ kein Nutzen einer lokalen Therapie gezeigt werden (Lodi and Porter, 2008; Lodi et al. 2005).

6.2 Operative Diagnostik/Therapie

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

Zu den Aspekten der Diagnostik: siehe unter 9.1. Zu Aspekten der Therapie siehe unter 9.4.

6.3 Ergänzende Maßnahmen

- Änderung, Neuanfertigung oder Umstellung von restaurativen oder prothetischen Maßnahmen
- Behandlung entzündlicher Erkrankung der Mundschleimhaut
- systematische Kontrolluntersuchungen
- Verhaltenslenkung zur Vermeidung/Reduktion von Risikofaktoren

7 Risikofaktoren, die eine klinische Erkennung von potenziell malignen oralen Läsionen erschweren

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

8 Komplikationen

(Zur Problematik der malignen Transformation siehe unter 9.1.3)

8.1 Komplikationen aus dem konservativen Vorgehen bei Mundschleimhautveränderungen

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

8.2 Komplikationen im Rahmen der operativen Entfernung von Mundschleimhautveränderungen

- Infektion, Blutung
- Schädigung von Nachbarstrukturen
- Ungünstige Narbenbildung

9 Empfehlungen

9.1 Grundsätzliche Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen

| Empfehlung 1: | |
|--|------------------------|
| <p>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 soll eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

Die Empfehlung zu einem halbjährlichen Untersuchungsintervall resultiert aus den Inhalten der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie)² in Verbindung mit dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen (BEMA)³. Die Behandlungsrichtlinie des G-BA beinhaltet die Untersuchung zur Feststellung von Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und zunächst die Feststellung, dass diese Untersuchung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden soll. Die Ausführungsbestimmungen des BEMA geben dann den Rahmen für die Häufigkeit dieser Untersuchung zur Feststellung von Zahn-, Mund- und Kiefererkrankungen vor, in dem die Abrechnung auf einmal pro Kalenderhalbjahr, frühestens nach Ablauf von vier Monaten begrenzt ist. Diese Abfolge kann daher als "ausreichend und zweckmäßig" angesehen werden.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz oraler Karzinome in der Gesamtbevölkerung wird ein populationsbezogenes spezifisches Screening-Programm für Mundhöhlenkarzinome in den westlichen Industrieländern regelmäßig nicht befürwortet und stattdessen auf Expertenebene ein sog. opportunistisches Screening im Rahmen der regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchung empfohlen (Speight et al. 2006, Rethmann et al. 2010, Speight et al. 2017).

² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie). 18.06.2006. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-78/RL-Z_Behandlung_2006-03-01.pdf

³ Einheitlicher Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen gemäß § 87 Abs. 2 und 2h SGB V (BEMA). 01.01.2019. <https://www.kzbv.de/gebuhrenverzeichnisse.334.de.html>

| Empfehlung 2: | |
|---|------------------------|
| Wenn die Ursache für die Schleimhautveränderungen z.B. in einer mechanischen Reizung oder entzündlichen Grunderkrankung vermutet wird, soll zunächst eine Ursachenbeseitigung ggf. auch Therapie der Grunderkrankung erfolgen. Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen) | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 3: | |
|--|------------------------|
| Bei Verdacht auf ein manifestes Karzinom, soll eine umgehende Überweisung/ Weiterleitung zur Einleitung weiterführender Diagnostik und Therapie erfolgen. Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen) | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 4: | |
|--|------------------------|
| Bei Verdacht einer malignen Transformation einer Schleimhautveränderung soll eine histologische Klärung erfolgen. Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen) | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

Als verdächtig gilt jede Läsion, die nach einer Beobachtung oder Therapie über zwei Wochen keine Rückbildungstendenz zeigt und sich nicht eindeutig einer definierten Grundkrankheit oder Ursache zuordnen lässt (z.B. Lichen ruber mucosae).

Als klinische Hinweise auf eine maligne Transformation sind zu werten:

- Neu aufgetreten oder von unbekannter Dauer
- Starke Hyperkeratose
- Inhomogenität
- Erosion
- Blutung bei Berührung oder leichter mechanischer Belastung
- Fehlende Ursache
- Pathologische Gefäßerweiterung/ Gefäße

9.1.1 Empfehlung 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. Das Verfahren hat sich nicht als ausreichend valide herausgestellt.

| Empfehlung 5: | |
|--|------------------------|
| Für eine zytologische Diagnostik sollte die Entnahme mit Bürsten erfolgen, da Bürsten auch die mittleren und tieferen Zellschichten erfassen. Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen) | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

Zusätzliche Verfahren wie beispielsweise die DNA-Zytometrie zur Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit wurden von Kämmerer et al. (2013) in einer verblindeten diagnostischen Studie überprüft. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Treffsicherheit gerade bei den malignen und den Hochrisikoläsionen nicht ausreichend ist

| Statement 1: | |
|--|------------------------|
| Für eine Empfehlung hinsichtlich eines Einsatzes von weiteren Techniken in der Zytologie (Immunhistologie, DNA-Zytometrie etc.) im Bereich der Früherkennung von oralen Vorläuferläsionen liegt bislang keine ausreichende Evidenz vor. Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen) | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

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 (Pentenero et al., 2003).

| Empfehlung 6: | |
|---|-----------------------------------|
| <p>Eine vollständige diagnostische Exzision sollte vorgenommen werden, wenn eine Biopsie für die gesamte Läsion eventuell nicht repräsentativ ist.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | <p>starker Konsens</p> |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 7: | |
|--|-----------------------|
| <p>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.</p> <p>Abstimmung: 9/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | <p>Konsens</p> |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 8: | |
|--|-----------------------------------|
| <p>Bei ausgedehnten regionenübergreifenden Schleimhautläsionen, bei denen eine diagnostische Exzision zu einer hohen perioperativen Morbidität führen würde, kann eine flächige Bürstenbiopsie alternativ zu mehrfachen simultanen Biopsien erfolgen.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | <p>starker Konsens</p> |
| Expertenkonsens | |

Für flächige Schleimhautläsionen mit chronischem Verlauf (beispielsweise bei einer proliferativen verrucösen Leukoplakie) besteht die Problematik, dass zum einen repräsentative (bzw. am weitesten in der Tumorprogression fortgeschrittene) Lokalisationen manchmal nicht definiert werden können, zum anderen aber eine vollständige diagnostische Exzision gerade bei regionen-übergreifenden Läsionen die perioperative Morbidität einer Tumorsektion bedeuten würde oder bei multifokalen Läsionen technisch nicht durchführbar ist. In diesen Ausnahmefällen muss eine Güterabwägung zwischen der größeren "Flächenabdeckung" der Bürstenbiopsie (Verkleinerung des "sampling errors") gegenüber der höheren diagnostischen Genauigkeit der Exzisionsbiopsie (begrenzt auf das exzidierte Gewebe) erfolgen.

9.1.2 Empfehlungen zum Zeitpunkt einer Biopsie

Die Wahl des Zeitpunktes einer Biopsie orientiert sich an den primären Zielsetzungen der Leitlinie, der Vermeidung einer iatrogenen Verzögerung der Therapie und der Vermeidung einer unnötigen Morbidität durch die Biopsie harmloser Läsionen.

Es ist weitgehend akzeptiert, dass eine Therapieverzögerung um 2-3 Wochen noch keine statistisch signifikante Verschlechterung der Überlebensprognose bewirkt (Koivunen et al., 2001; Teppo et al., 2003), obwohl einzelne Arbeitsgruppen bereits ab einem Zeitraum von 21 Tagen zwischen erster Symptomerkenntnis und definitiver Diagnose von einem relevanten Therapieversatz ausgehen (Pitiphat et al., 2002). Eine Verzögerung von >4 Wochen hat hingegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Prognose (Allison et al., 1998; Kowalski and Carvalho, 2001). Daraus ergibt sich die Forderung, den Zeitpunkt der Biopsie einer Läsion unklarer Dignität so zu wählen, dass eine definitive Therapie unter Berücksichtigung des Zeitbedarfs für die histologische Aufarbeitung und mögliche präoperative Diagnostik innerhalb von maximal 4 Wochen erfolgen kann.

| Empfehlung 9: | |
|---|----------------|
| <p>Von einer Inzisions- oder Exzisions-Biopsie kann Abstand genommen werden, wenn innerhalb von zwei Wochen nach Ausschaltung einer adäquaten Ursache eine Rückbildung der Läsion erkennbar wird*. In diesem Fall soll 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.</p> <p>Abstimmung: 9/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | Konsens |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 10: | |
|---|------------------------|
| <p>Tritt eine anfängliche Rückbildung in den ersten zwei Wochen ein, ist aber nach weiteren zwei Wochen keine vollständige Ausheilung erfolgt, sollte eine histologische Abklärung (Biopsie) erfolgen**.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

*/**Diese zeitlichen Empfehlungen zu 9 und 10 gelten für Patienten, für die eine normale Wundheilung zu erwarten ist

9.1.3 Empfehlungen zur Therapie und zur klinischen Verlaufsbeobachtung

Die Effektivität der Therapie von potenziell malignen oralen Läsionen hinsichtlich des klinischen Endpunktes „Tumorentstehung“ ist bislang nicht abschließend geklärt. Weder die chirurgische Exzision noch die Laserablation kann eine maligne Transformation an der Stelle bzw. der Umgebung der Läsion mit Sicherheit verhindern (Lodi et al 2006; O’Shaugnessy et al 2002). Als ursächlich werden der Effekt der Feldkanzerisierung und insbesondere die Persistenz genetisch bereits veränderter Zellen auch in größeren Abständen von einer konkreten, klinisch definierbaren Schleimhautläsion angenommen (Tabor et al 2001). Insofern wird unabhängig von der Art der Therapie eine langfristige Kontrolle empfohlen (Van der Waal 2009).

Eine systematische und langzeitige Kontrolle von Patienten mit potenziell malignen oralen Läsionen wird generell empfohlen, allerdings fehlen wissenschaftlich abgesicherte Daten für eine konkrete Festlegung zum Untersuchungs-Intervall. Folgende Vorgehensweisen können auf der Basis der vorhandenen Evidenz nach Diskussion in der Expertenrunde empfohlen werden:

| Empfehlung 11: | |
|---|--|
| <p>Klinisch homogene, histologisch als „low grade“ (früher SIN I oder gering dysplastisch) gewertete Läsionen können nach überwiegender Auffassung zunächst beobachtet werden.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> <p>Histologisch als „high grade“ (früher SIN II oder III, bzw. mäßig oder hochgradig dysplastisch) klassifizierte Läsionen sollen vollständig exzidiert werden.</p> <p>Abstimmung: 8/10 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | <p>starker Konsens/ Konsens</p> |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 12: | |
|---|-----------------------------------|
| <p>Bei Diskrepanz zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und der histologischen Bewertung (bspw. inhomogene Leukoplakie ohne histologische Dysplasie) soll eine erneute histologische Überprüfung erfolgen oder eine Überweisung/Weiterleitung zur Zweitmeinung/Einleitung weiterführender Diagnostik und Therapie erfolgen.</p> <p>Abstimmung: 13/13 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | <p>starker Konsens</p> |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 13: | |
|---|-----------------------------|
| <p>Nach der Entfernung geringgradig dysplastischer Läsionen oder bei deren Beobachtung sollte ein Kontrollintervall von 6 Monaten eingehalten werden. Bei allen anderen Ausprägungen dysplastischer Läsionen sollte ein Kontrollintervall von 3 Monaten eingehalten werden.</p> <p>Abstimmung: 10/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> <p>Für den Lichen ruber mucosae der Mundschleimhaut existieren konkrete Empfehlungen für die Notwendigkeit zu einer dauerhaften Kontrolle. Hier sollte das Untersuchungsintervall 4 Monate nicht überschreiten.</p> <p>Abstimmung: 10/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | Konsens/ Konsens |
| Expertenkonsens | |

| Empfehlung 14: | |
|---|----------------------------|
| <p>Unabhängig von der Art der Therapie soll dem Patienten eine Kontrolle dauerhaft empfohlen werden.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | starker Konsens |
| Expertenkonsens | |

9.2 Empfehlungen zur Durchführung operativer Maßnahmen

9.2.1 Ambulante/Stationäre Behandlung/Narkosebehandlung

| Empfehlung 15: | |
|--|----------------------------|
| <p>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.</p> | starker Konsens |

| | |
|---|--|
| <p>Eine stationäre Behandlung kann beispielsweise bei schwerwiegenden Allgemeinerkrankungen oder besonderen OP-Verläufen indiziert sein.</p> <p>Abstimmung: 11/11 (ja/Anzahl der abstimmenden Personen)</p> | |
| <p>Expertenkonsens</p> | |

10 Literatur

Allison P, Franco E, Black, Feine J. The role of professional diagnostic delay in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncology*; 34: 147-153 (1998).

Amir Z, Kwan SYL, Landes D, Feber T, Williams SA. Diagnostic delay in head and neck cancer. *Eur J Cancer Care*; 8: 198-203 (1999).

Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C, Peters ES. Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *J Am Dent Assoc*; 140: 461-467 (2009).

Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*; 47:274-277 (2011).

Balevi B. Assessing the usefulness of three adjunctive diagnostic devices for oral cancer screening: a probabilistic approach. *Community Dent Oral Epidemiol*; 39:171-176 (2011).

British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening. BDA occasional paper. April 2000 (issue number 6). Available from url: http://www.bda-dentistry.org.uk/about/docs/mouth_cancer.pdf

Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database of Systematic*; Issue 11 Art. No.: CD004150 (2013).

Cancela-Rodriguez P, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gomez G, Llamas-Martinez S, Warnakulasuriya S. The use of toluidine blue in the detection of pre-malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med*; 40: 300-304 (2011).

Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and Pharyngeal Cancer: Knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc*; 68: 415-420 (2002a).

Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal Cancer: Practices and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc*; 68: 421-415 (2002b).

Colella G, Gaeta GM, Moscariello A, Angelillo IF. Oral cancer and dentists: knowledge, attitudes, and practices in Italy. *Oral Oncol*;44: 393-399 (2008).

Department of Dental Services. Screening for oral cancer. London: Royal College of Surgeons of England, 1994.

Driemel O, Hertel K, Reichert TE, Kosmehl H. Aktuelle Klassifikation der Precursorläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms - Prinzipien der WHO-Klassifikation von 2005. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 10: 89-93 (2006)

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slotweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. IARC 4 edition, Lyon 2017.

Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ. Efficacy of Tissue Autofluorescence Imaging (VELscope) in the Visualization of Oral Mucosal Lesions. *Head Neck*; 34: 856-862 (2012).

Scheer M, Neugebauer J, Dermann A, Fuss J, Drebber U, Zoeller J.E. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 111: 568-577 (2011).

Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol*; 1: 5 (2009)

Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*; 345: 1890-1900 (2001).

Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra WH, Califano J. Epithelial precursor lesions. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (eds.) *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumors*. IACR, Lyon, 140-143 (2005)

Hertrampf K, Wiltfang J, Katalinic A, Timm O, Wenz H-J. Trends in incidence, tumour sites, tumour stages of oral and pharyngeal cancer in Northern Germany. *J Cancer Res Clin Oncol*; 138: 431-437 (2012).

Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M, Klosa K, Wenz H-J. Dentists' perspectives on oral cancer: a survey in Northern Germany and comparison with international data. *Eur J Cancer Prev*; 19: 144-152 (2010).

Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M, Grund S, Wenz H-J. Oral cancer knowledge of dentists in Northern Germany after educational intervention. *Eur J Cancer Prev*; 20: 431-437 (2011).

Hertrampf K, Wenz H-J, Koller M, Grund S, Wiltfang J. Early detection of oral cancer: Dentists' opinion and practices before and after educational interventions in Germany. *J Craniomaxillofac Surg*; 41: e201-207 (2013).

Kämmerer PW, Koch FP, Santoro M, Babaryka G, Biesterfeld S, Briefer J, Kunkel M. Prospective, blinded comparison of cytology and DANN-image cytometry of brush biopsies for early detection of oral malignancy. *Oral Oncol*; 49: 420-426 (2013).

Koch FP, Kaemmerer PW, Biesterfeld S, Kunkel M, Wagner W: Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions - a prospective, blinded clinical trial. *Clin Oral Invest*; 15: 975-982 (2011).

Koivunen P, Rantala N, Hyrynkangas K, Jokinen K, Alho O.-P. The impact of patient and professional diagnostic delay on survival in pharyngeal cancer. *Cancer*; 92: 2885-2891 (2001).

Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncology*; 37: 94-98 (2001).

Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral Cancer. *Oral Oncol*; 44: 10-22 (2008)

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2: Clinical management and malignant transformation: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 100: 164-178 (2005).

Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: Evidence and critique. *J Oral Pathol Med*; 37: 62-69 (2008).

Liu C, Xie B, Yang Y, Lin D, Wang C, Lin M, Ge L, Zhou, H. Efficacy of intralesional betameasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*; 116: p. 584-590 (2013).

Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C. Oral cancer in Scotland: Changing incidence and mortality. *BMJ*; 305 (6862): 1121-1123 (1992).

Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med*; 33: 398-404 (2004).

Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as an adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 85: 444-446 (1998).

Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P. A cross-sectional study evaluation chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc*; 142: 151-156 (2010).

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial Pathology*, 2. ed., p. 843, W.B. Saunders Comp, Philadelphia (2002).

Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 91; 535-540 (2001).

O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, Sigman CC, Bertagnolli MM, Stratton SP, Lam S, Nelson WG, Meyskens FL, Alberts DS, Follen M, Rustgi AK, Papadimitrakopoulou V, Scardino PT, Gazdar AF, Wattenberg LW, Sporn MB, Sakr WA, Lippman SM, Von Hoff DD: Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia: An Important Target for Accelerated New Agent Development. Recommendations of the American Association for Cancer Research Task Force on the Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia. *Clin Cancer Res*; 8: 314-346 (2002).

Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive Techniques for Oral Cancer Examination and Lesion Diagnosis: A Systematic Review of the Literature. *J Am Dent Assoc*; 139: 896-905 (2008)

Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Galliano D, Broccoletti R, Scully C, Gandolfo S. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: Underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis*; 9: 68-72 (2003).

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*; 39: 265-267 (2003)

Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartsos V, Douglass CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res*; 81: 192-197 (2002).

Pritzkeleit R, Holzmann M, Raspe H, Katalinic A. *Krebs in Schleswig-Holstein. Band 8 Inzidenz und Mortalität im Jahr 2007*. Lübeck: Schmidt-Römhild, 2010.

Rahman F, Tippu Shoaib R, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting of oral cancer and dysplastic lesions. *Quintessence Int*; 43: 51-59 (2012).

Reichart PA. Orale präkanzeröse Konditionen - eine Übersicht. *Mund Kiefer Gesichtschir*: 7: 201-207 (2003).

Reichart, P.A. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Comm Dent Oral Epidemiol* 28: 390-398 (2000)

Rethman MP, Carpenter W, Cohen, EEW, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR, Koch WM, Lambert PM, Lingen MW, Oettmeier BW, Patton, LL Perkins D, Reid BC, Sciubba JJ, Tomar SL, Wyatt AD, Aravamudan K, Frantsve-Hawley J, Cleveland JL, Meyer DM. for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas: Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *JADA*;141: 509-520 (2010).

Shin D NV, Gillenwater A, Richards-Kortum R. Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors. *Future Oncol*; 6: 1143-1154 (2010).

Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, Augustovski F. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technology Assessment*; Vol. 10: No. 14 (2006).

Speight PM, Epstein J, Lingen MW, Nagao T, Ranganathan K, Vargas P. Screening for oral cancer- a perspective from the Global Oral Cancer Forum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*;123: 680-687 (2017).

Tabor MP, Braakenhoff RH, van Houten VM, Kummer JA, Snel MH, Snijders PJ, Snow GB, Leemans CR, Braakhuis BJ. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer: Biological and clinical implications. *Clin Cancer Res*; 7: 1523-1532 (2001)

Teppo H, Koivunen P, Hyrynkangas K, Alho OP. Diagnostic delay in laryngeal carcinoma: Professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head Neck*; 25: 389-394 (2003).

Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: A review. *J Oral Sci*; 50: 377-385 (2008).

Thongprasom K, Carrozzo M, Furnes S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7, Art. No.: CD001168 (2011).

Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*; 45: 317-323 (2009)

Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippmann SM, Hong WK. Head and neck Cancer. *N Engl J Med*; 328: 184-194 (1993).

Vu AN, Farah CS. Efficacy of narrow band imaging for detection and surveillance of potentially malignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx: A systematic review. *Oral Oncol*; 50: 413-420 (2014).

Walsh T, Liu JLY, Brocklehurst P, Glennly AM, Lingen M, Kerr AR, Ogden G, Warnakulasuriya S, Scully C. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially disorders in apparently healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 11 Art. No.: CD010173 (2013).

Wolff K-D., Bootz F, Beck J, Bikowski S, Böhme P, Budach W, Burkhardt A, Danker H, Eberhardt W, Engers K, Fietkau R, Frerich B, Gauler T, Germann G, Gittler-Hebestreit N, Grötz K, Horch R, Ihrler S, Keilholz U, Lell M, Lübbe A, Mantey W, Nusser-Müller-Busch R, Pistner H, Paradies K, Reichert T, Reinert S, Schliephake H, Schmitter M, Singer S, Westhofen M, Wirz S. S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie“, . <http://www.leitlinien.de>.

Yang S-W, Lee Y-S, Chang L-C, Hwang C-C, Chen T-A. Diagnostik Significance of Narrow-Band Imaging for Detetcting High-Grade Dysplasia, Carcinoma in Situ, and Carcinoma in Oral Leukoplakia. Laryngoscope; 122: 2754-2761 (2012).

Yang S-W, Lee Y-S, Chang L-C, Chien H-P, Chen T-A. Light sources used in evaluating oral leukoplakia: broadband white light versus narrowband imaging. J Oral Maxillofac Surg; 42: 693-701 (2013).

Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, Nakamura H, Berean K, Hovan A, Le ND, Hislop GH, Priddy R, Hay J, Lam WL, Rosin MP. Toluidine Blue Staining Identifies High-Risk Primary Oral Premalignant Lesions with Poor Outcome. Cancer Res; 65: 8017-8021 (2005).

11 Links

- Diagnostik und Therapieoptionen von Aphthen und aphtoiden Läsionen der Mund- und Rachenschleimhaut (AWMF-Registernummer: 007-101)
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid, Diagnostik und Therapie (AWMF-Registernummer: 013-071)
- Mundhöhlenkarzinom, Diagnostik und Therapie (AWMF-Registernummer: 007-1000L)

12 Algorithmus zur Untersuchung der Mundschleimhaut

- Abstimmung (Expertenkonsens): 12/1/13 (ja/nein/Anzahl der abstimmenden Personen)
- **Eigenes Dokument**

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Versions-Nr.: | 2.1 |
| Erstveröffentlichung: | 03/2010 |
| Überarbeitung von: | 09/2019 |
| Nächste Überprüfung geplant: | 08/2024 |

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online