

AKTUELLE THERAPIESTANDARDS DES MUNDHÖHLENKARZINOMS


WAS MUSS DER ZAHNARZT IM PRAXISALLTAG BEACHTEN?

Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Möckelmann
*Oberarzt/Sektionsleiter Kopf-Hals-Tumor­chirurgie und
Rekonstruktion, HNO-Klinik, Kath. Marien­krankenhaus
Hamburg*

Hintergrund

- Pro Jahr 10.000 Neuerkrankungen in Deutschland
- Männer > Frauen
- 55-65 Jahren vs. 50-75 Jahren
- Hauptrisikofaktoren sind Alkohol- und Tabakkonsum
- Großteil der Karzinome entsteht auf der Basis von potenziell malignen Läsionen

Estimated New Cases

				Males	Females		
Prostate	248,530	26%		Breast	281,550	30%	
Lung & bronchus	119,100	12%		Lung & bronchus	116,660	13%	
Colon & rectum	79,520	8%		Colon & rectum	69,980	8%	
Urinary bladder	64,280	7%		Uterine corpus	66,570	7%	
Melanoma of the skin	62,260	6%		Melanoma of the skin	43,850	5%	
Kidney & renal pelvis	48,780	5%		Non-Hodgkin lymphoma	35,930	4%	
Non-Hodgkin lymphoma	45,630	5%		Thyroid	32,130	3%	
Oral cavity & pharynx	38,800	4%		Pancreas	28,480	3%	
Leukemia	35,530	4%		Kidney & renal pelvis	27,300	3%	
Pancreas	31,950	3%		Leukemia	25,560	3%	
All Sites	970,250	100%	All Sites	927,910	100%		

— Cancer Statistics, 2021 —

Zu meiner Person:



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

2010-2021
HNO-
Facharztausbildung/
Oberarzt/Ltd. Oberarzt



Chris O'Brien
Lifehouse

2016/2017
Fellowship in Head and
Neck Surgery and
Reconstruction



MARIEN
KRANKENHAUS

Seit 02/2021
Oberarzt/Sektionsleiter

Agenda

1. Präkanzerosen
2. S3-Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom
 - Relevanz des Humanen Papillomavirus (HPV)
 - Therapie der Halslymphknoten
3. Moderne Rekonstruktionsverfahren
 - Weichteildeckung
 - Computerassistierte Knochenrekonstruktion (CAD/CAM)

1. Präkanzerosen

- Klinische Bezeichnung: **Potenziell maligne orale Läsionen (OPMD=engl. oral potential malignant dysplasia)**
- ein relevantes klinisches Problem
- Prävalenz leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen: 4% (Männer)/ 1% (Frauen)
- Häufige Diagnoseverzögerung (im Mittel von 2-4 Monaten)
- Zahnärzten/-innen fällt besondere Rolle in der Früherkennung von OPMD und OSCC zu

1. Präkanzerosen

• Klinik:

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



Holmstrup 2018

1. Präkanzerosen

- Behandlung:
 - Abgrenzung inflammatorischer/irritativer Phänomene
 - Beseitigung der Ursache:
 - Lokale antiseptische Maßnahmen (z.B. bei akuten Entzündungen)
 - Antibiotikatherapie (z.B. bei akuter Entzündung mit Ausbreitungstendenz)
 - Lokale Kortikoidtherapie (z.B. bei Lichen ruber mucosae)
 - andere topische Medikamente (z.B.: Retinoide, Bleomycin, Ketorolac)
 - Abstrich (MiBi, Virologie)
 - Ggf. spezielle optische Verfahren (Chemi-Lumineszenz, NBI)
 - Zytologie - Inzisionsbiopsie – Exzisionsbiopsie
 - High grade Läsionen (mäßig- und hochgradige Dysplasien und Cis) bedürfen Therapie
 - Nachsorge der gesamten Schleimhaut

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

1. Präkanzerosen

- Histopathologische Diagnosestellung der Epitheldysplasie:
 - definiert über Störung der Architektur des Epithels und zellulärer Veränderungen (z.B. Kernatypien)
 - Nicht jede orale potentiell maligne Läsion beinhaltet histologisch eine Dysplasie
- Grading:
 - zur Risikoeinschätzung (prädiktiv) und Stratifizierung der Therapie
 - Bilden immer ein Spektrum von Veränderungen (struktureller und zellulärer Ebene) ab

1. Präkanzerosen

- Besonderheit in der Mundhöhle:
 - unterschiedliche Regionen von variabler epithelialer Struktur (anders als z.B. Zervix oder Larynx)
 - Läsionen zeigen größere Bandbreite in Ausdehnung, Dicke, Architektur und Keratinisierung

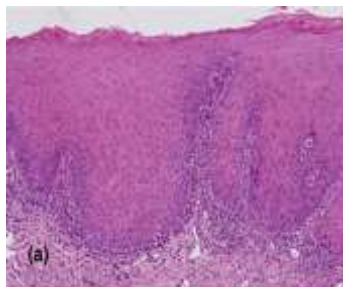
1. Präkanzerosen

- Tendenz zu einem universellen Grading System aller Körperregionen

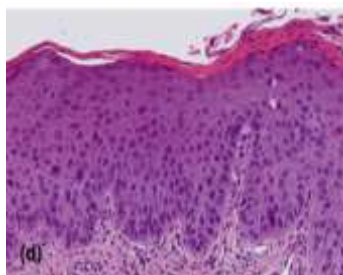
- Diverse...

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)/ Cis	Hochgradige Dysplasie		SIN III	
	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ		
Invasives Karzinom	Invasives Karzinom			



Low grade



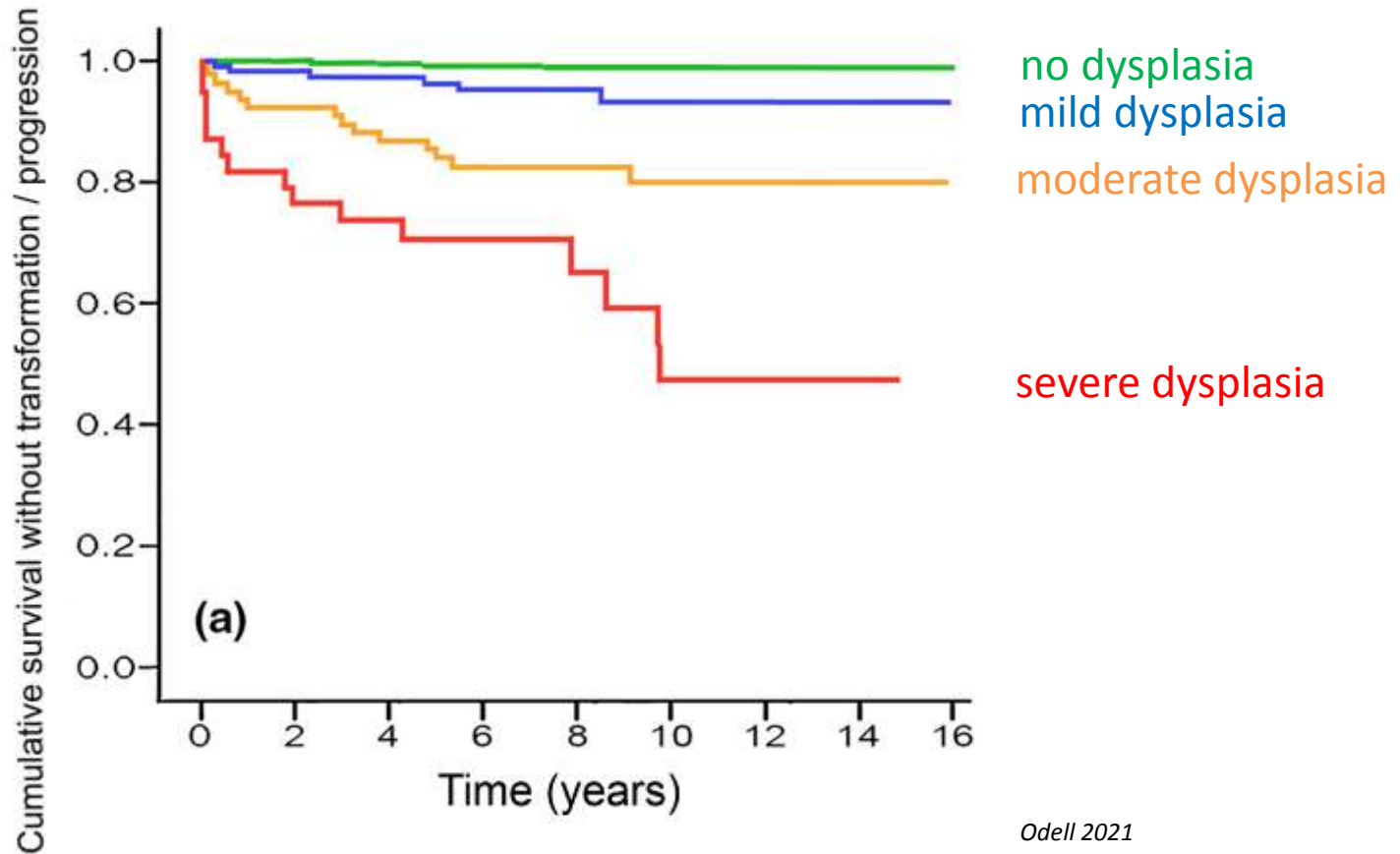
High grade

Odell 2021

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

1. Präkanzerosen

- Prädiktiver Wert



1. Präkanzerosen

- Maligne Transformation am ehesten durch zunehmende Mutationen
- Mundhöhlenkarzinome:
 - hohe Mutationslast
 - viele Chromosomenveränderungen
 - meist ähnliche Signalwege alteriert (RAS/RAF/MAPK, WNT/ β -catenin, TGF- β , etc.)
- Präkanzerosen zeigen oft ein anderes molekularbiologisches Bild als Karzinome
- können über viele Jahre progressionsfrei oder spontan regredient sein

2. Leitlinientherapie

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

AWMF-Registernummer: 007/100OL
Version 3.0 – März 2021



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Head and Neck Cancers

Version 2.2018 — June 20, 2018

NCCN.org



SPECIAL ARTICLE

Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]



2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

PEC des Kopf-
Hals-Bereichs

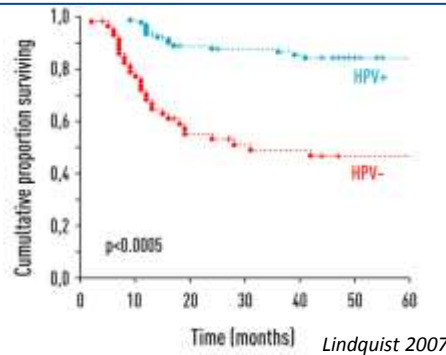
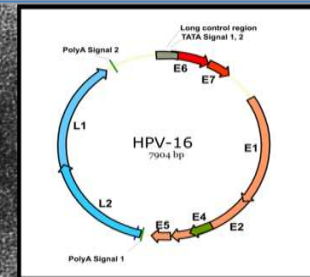
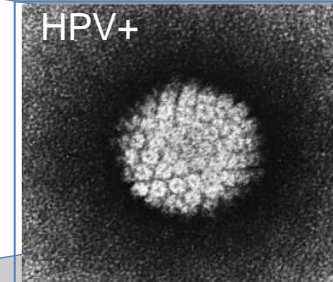
Risikofaktoren

Rauchen und
Alkohol

Oropharynx



HPV+



Review > *Semin Oncol.* 2004 Dec;31(6):744-54. doi: 10.1053/j.seminoncol.2004.09.011.

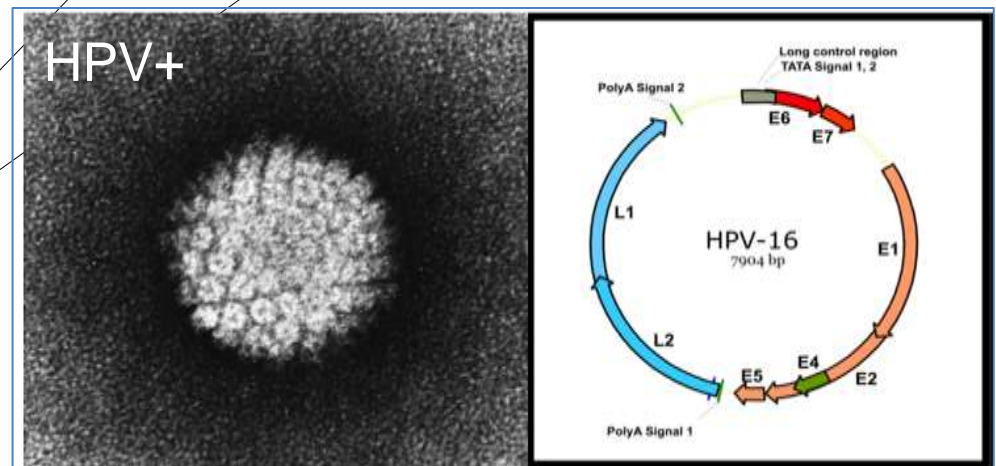
Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity

Maura L Gillison¹

2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

- ✓ DNA-Viren (Doppelstrang)
- ✓ Unbehüllt
- ✓ 52-55 nm Kapsid
- ✓ 8000 Basenpaare
- ✓ 200 HPV-Typen

„high risk“ - „low risk“
WHO: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45,
51, 52, 56, 58, 59 und 66
HPV6 und 11

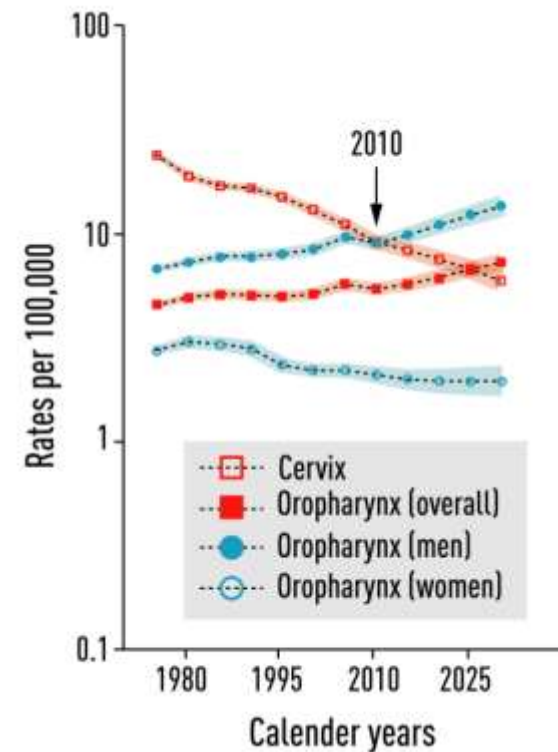


- ✓ streng gewebs- und wirtsspezifisch (meist Haut, ca. 40 Mukosa)

2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik



Daten aus Dänemark
(Carlandar 2017, EJC)



☺)

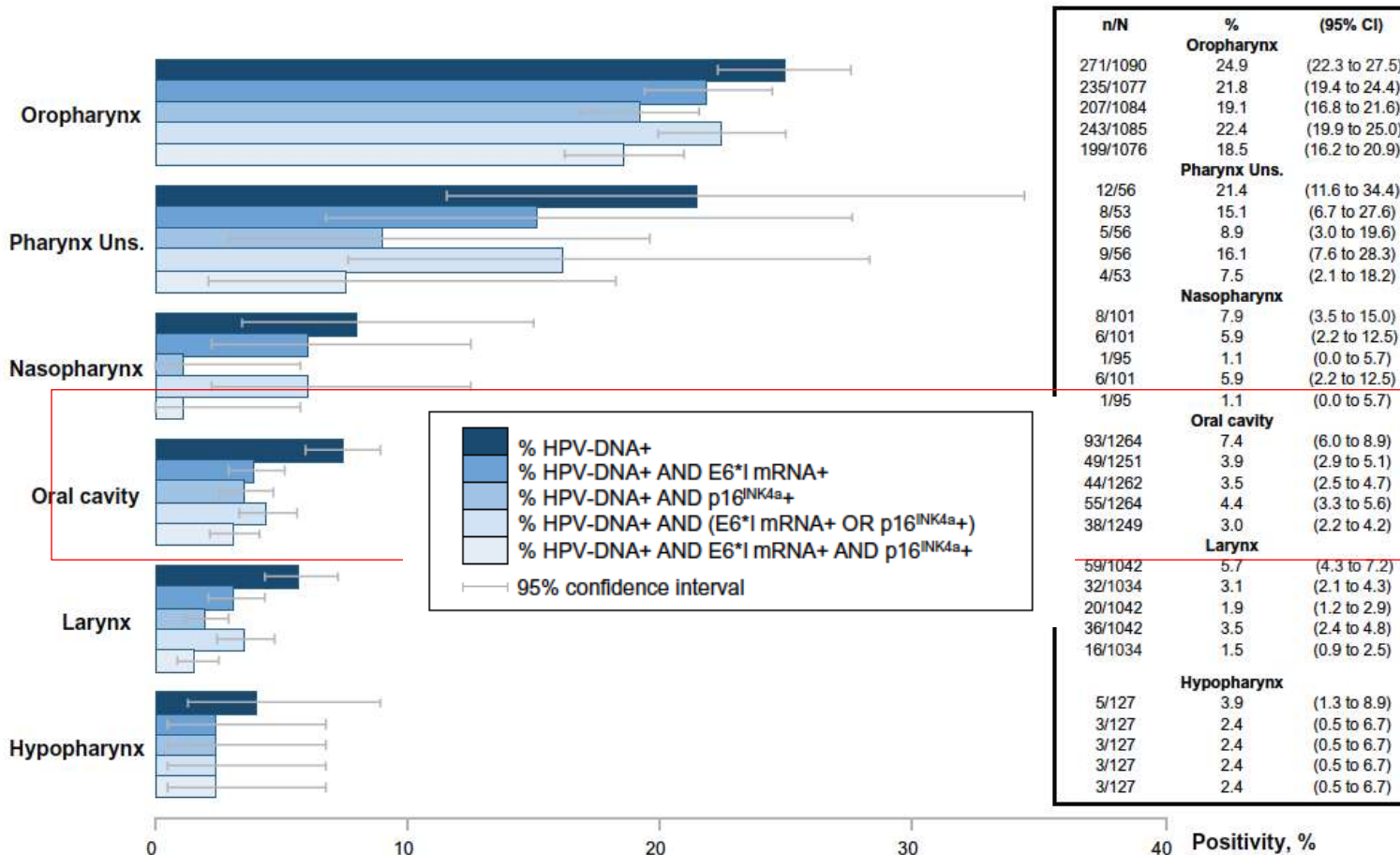
2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

- Nachweis von Hochrisiko HPV-DNA in der Mundhöhle variiert in verschiedenen Studien von 4 bis 43%
- HPV16 der am häufigsten nachgewiesene Hochrisiko HPV-Typ
- hohe Diskrepanz durch verschiedene Nachweismethoden

2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

ARTICLE

HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients



2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

Table 3. Prevalence of HPV-DNA, HPV types, E6*I mRNA, and p16^{INK4a} and estimates of HPV-attributable fractions by head and neck cancer site and key patients' characteristics

Patients' characteristics by cancer site	HPV-DNA prevalence +/HPV-DNA tested No. (%)	HPV16 +/HPV-DNA tested No. (%)	Any HR HPV types +/HPV-DNA tested No. (%)	E6*I mRNA +/HPV-DNA AND mRNA tested No. (%)	p16INK4a +/HPV-DNA AND p16 tested No. (%)	HPV-AFs, %	
						HPV-DNA+ AND mRNA+ OR p16+	HPV-DNA+ AND mRNA+ AND p16+
Year of diagnosis							
Oral cavity							
1990–1994	0/35 (0.0)	0/35 (0.0)	0/35 (0.0)	0/35 (0.0)	0/35 (0.0)	0.0	0.0
1995–1999	5/66 (7.6)	4/66 (6.1)	5/66 (7.6)	3/66 (4.5)	3/66 (4.5)	4.5	4.5
2000–2004	12/152 (7.9)	9/152 (5.9)	10/152 (6.6)	5/149 (3.4)	5/152 (3.3)	3.3	3.4
2005–2009	60/693 (8.7)	45/693 (6.5)	56/693 (8.1)	35/689 (5.1)	28/691 (4.1)	5.5	3.6
2010–2012	16/318 (5.0)	8/318 (2.5)	11/318 (3.5)	6/312 (1.9)	8/318 (2.5)	2.8	1.6
Oropharynx							
1990–1994	9/83 (10.8)	5/83 (6.0)	8/83 (9.6)	6/81 (7.4)	4/83 (4.8)	7.2	4.9
1995–1999	13/129 (10.1)	11/129 (8.5)	13/129 (10.1)	13/129 (10.1)	12/129 (9.3)	10.1	9.3
2000–2004	46/226 (21.4)	40/226 (17.7)	46/226 (20.4)	39/224 (17.4)	39/224 (17.4)	18.7	16.1
2005–2009	136/455 (29.9)	118/455 (25.9)	132/455 (29.0)	114/447 (25.5)	96/452 (21.2)	26.1	20.6
2010–2012	67/197 (34.0)	52/197 (26.4)	67/197 (34.0)	63/196 (32.1)	56/196 (28.6)	32.7	28.1

Castellsagué 2016

2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

Oral Oncology 49 (2013) 937–942



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Oral Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/oraloncology



Lack of evidence of human papillomavirus-induced squamous cell carcinomas of the oral cavity in southern Germany



Miriam Reuschenbach^{a,b,*}, Katinka Kansy^c, Kira Garbe^{a,b}, Svetlana Vinokurova^{a,b},
Christa Flechtenmacher^{d,e}, Csaba Toth^{d,e}, Elena-Sophie Prigge^{a,b}, Oliver C. Thiele^c, Siegmund Reinert^f,
Jürgen Hoffmann^c, Magnus von Knebel Doeberitz^{a,b}, Kolja Freier^c

^a Department of Applied Tumor Biology, Institute of Pathology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Germany

^b Clinical Cooperation Unit Applied Tumor Biology, German Cancer Research Center (DKFZ), Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Germany

^c Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Germany

^d Institute of Pathology, University of Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 224, 69120 Heidelberg, Germany

^e National Center for Tumor Diseases (NCT) Tissue Bank, Im Neuenheimer Feld 221, 69120 Heidelberg, Germany

^f Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Tübingen, Osianderstr. 2, 72076 Tübingen, Germany

2. Leitlinientherapie – HPV-Diagnostik

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms

AWMF-Registernummer: 007/1000L
 Version 3.0 – März 2021

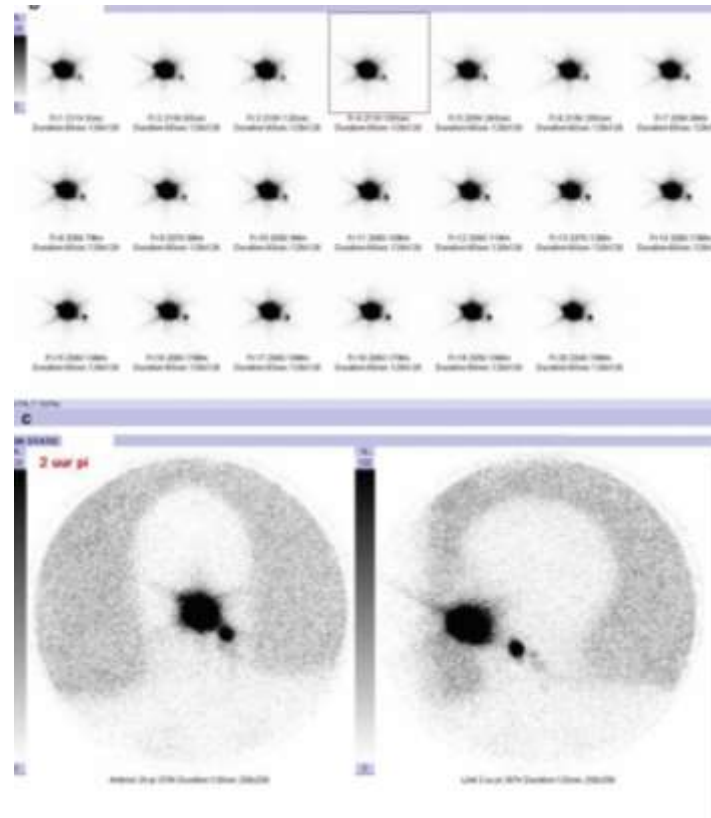
- Nachgewiesene HPV-DNA in der Mehrheit der Fälle wahrscheinlich nicht biologisch aktiv
- Prävalenz HPV-getriebener Tumoren in der Mundhöhle: <5%
- keine routinemäßige HPV-Diagnostik bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom

3.4.	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2020
Level of Evidence 2+	Die HPV-Diagnostik hat beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle keinen validen Nutzen als prognostischer Faktor	
	Leitlinienadaptation SIGN: [8, 37, 38]	
	Konsens	

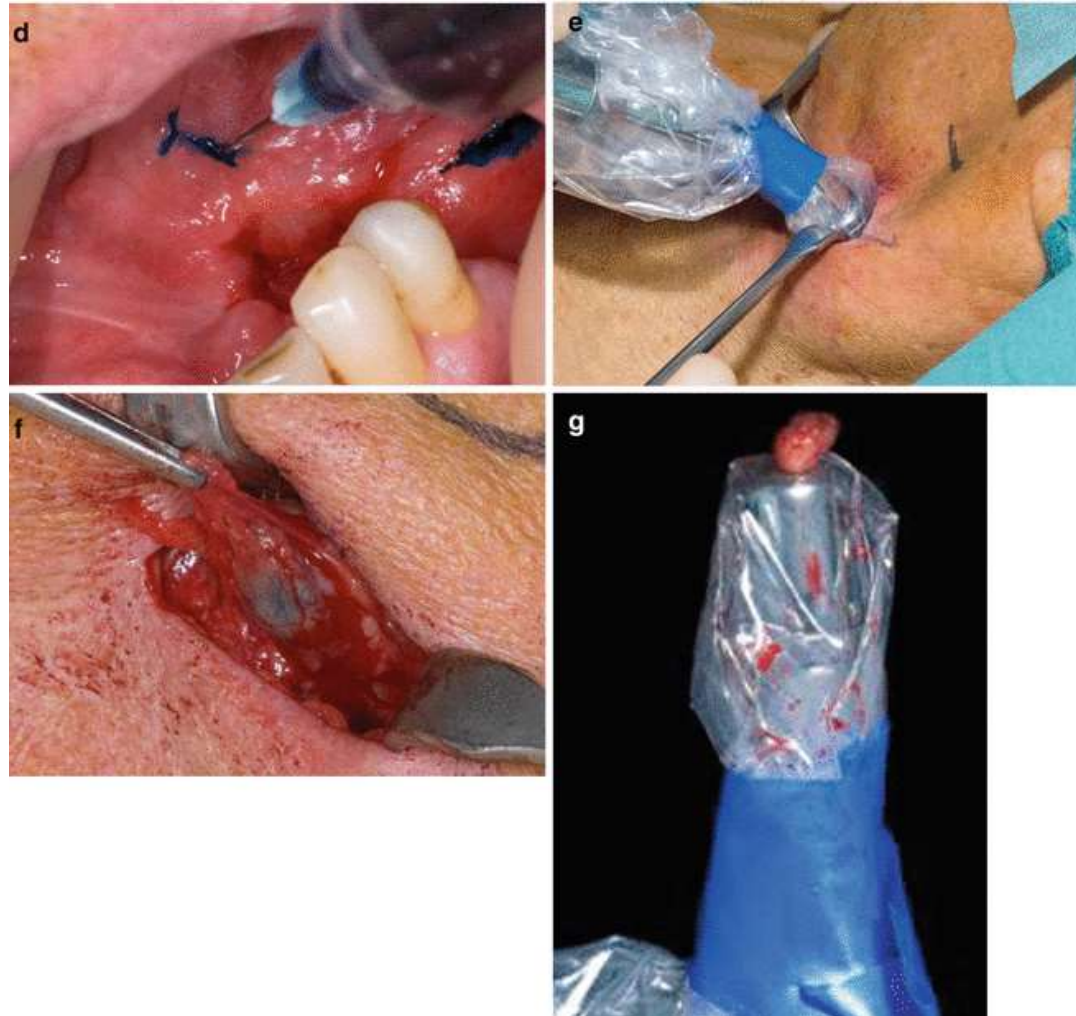
2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten

- in 20-40% der OSCC kommt es zu okkulten HLK-Metastasen
- Infiltrationstiefe mit cut-off von <4 mm (nur bei Zunge) wohlmöglich guter Prädiktor
- Neck Dissection vs. SLNB vs. Wait & See
- Faktoren: Morbidität der ND, Sensitivität der SLNB, schlechte Prognose bei HLK-Rezidiv (inoperabel)

2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten



2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten



De Bree 2016

2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten

- SLNB:
 - Treffsicherheit abhängig von der Art der Durchführung/ erfordert besondere Expertise/Logistik
 - Eingeschränkt anwendbar auf Mundbodenbereich – shine-through Effekt des peritumoralen Injektionsgebiets
 - Keine SLNB, wenn ohnehin ein transzervikaler Zugang notwendig ist
 - Positive Effekte in Bezug auf postop Lebensqualität und Funktionalität und periop Komplikationsraten

2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten

- SLNB:

RESEARCH ARTICLE

Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies

Muyuan Liu¹✉, Steven J. Wang²✉, Xihong Yang¹, Hanwei Peng¹*

1 Department of Head and Neck, Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou, China,

2 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona, United States of America

2. Leitlinientherapie – Therapie der Halslymphknoten

8.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) soll unabhängig von der T-Kategorie eine elektive Neck Dissection durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	Leitlinienadaptation SIGN: [258, 269-276] de novo: [277, 278]	
	Starker Konsens	

8.15.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Die SLN-Biopsie kann bei frühen, transoral resektablen Mundhöhlenkarzinomen, die keinen transzervikalen Zugang im gleichen Eingriff erforderlich machen, angeboten werden.	
	Konsens	

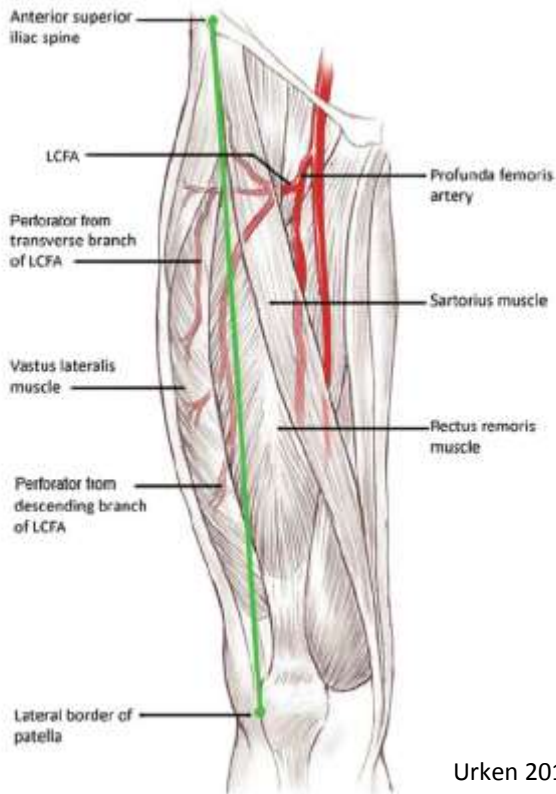
3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

- Häufig ausgedehnte, komplexe Defekte
 - knöcherne und weichteilige Defekte
- kontinuierätsunterbrechende Resektionen
 - Unterkiefer: sehr selten kontinuierätserhaltend
- Ohne Defektüberbrückung/-rekonstruktion in der Regel nicht akzeptables ästhetisches und funktionelles Ergebnis
- Einzeitige, auch knöcherne, Rekonstruktion
- Rekonstruktionsmöglichkeiten:
 - Primärer Wundverschluss/sekundäre Wundheilung
 - Lokale oder gestielte Lappen
 - Freie Transplantate

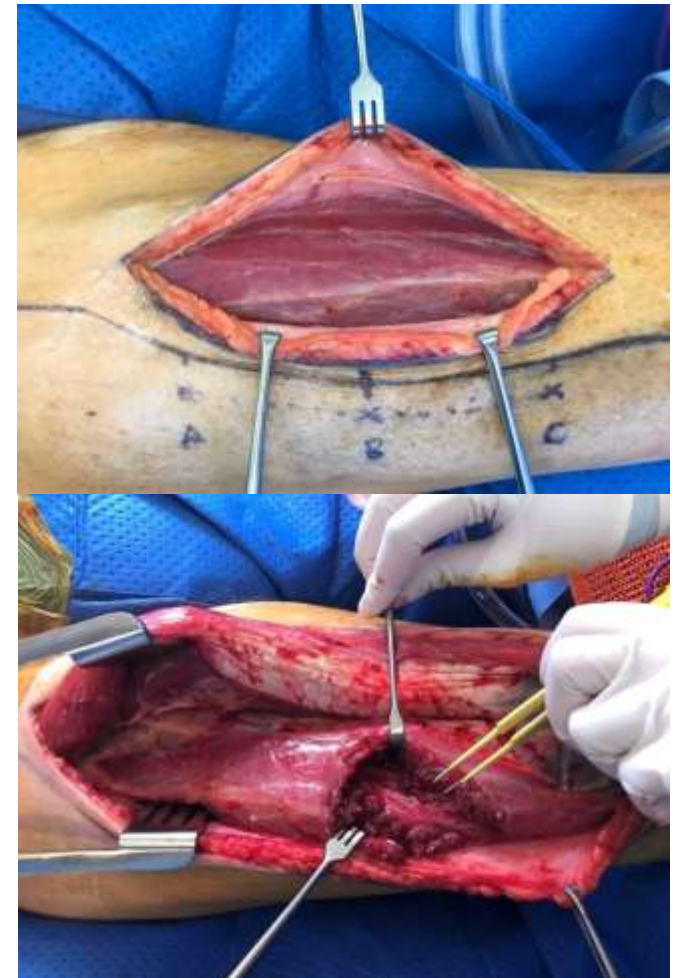
3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

Weichteildeckung durch mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate

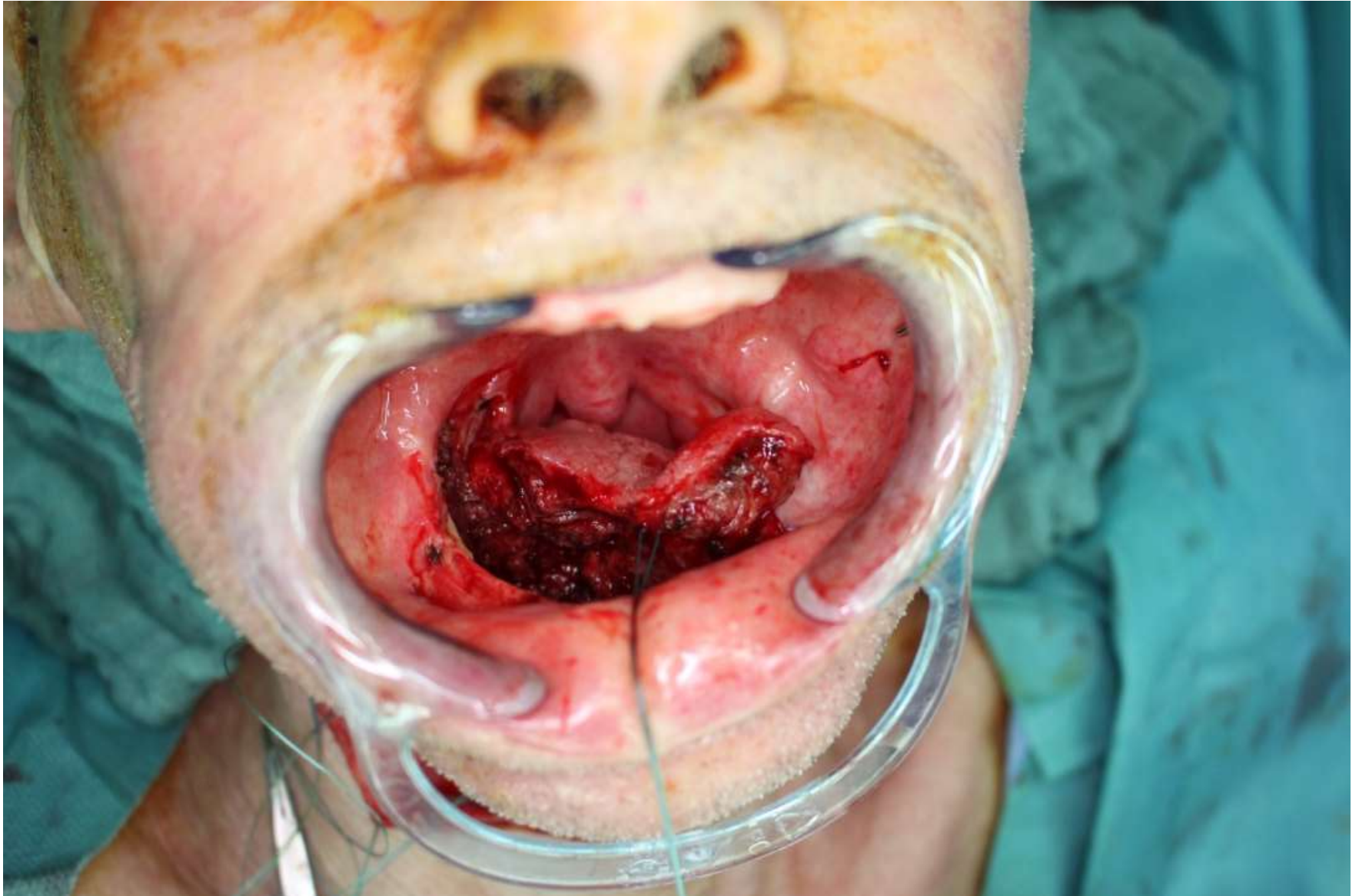
z.B. ALT-Transplantat (Anterolateral thigh flap):

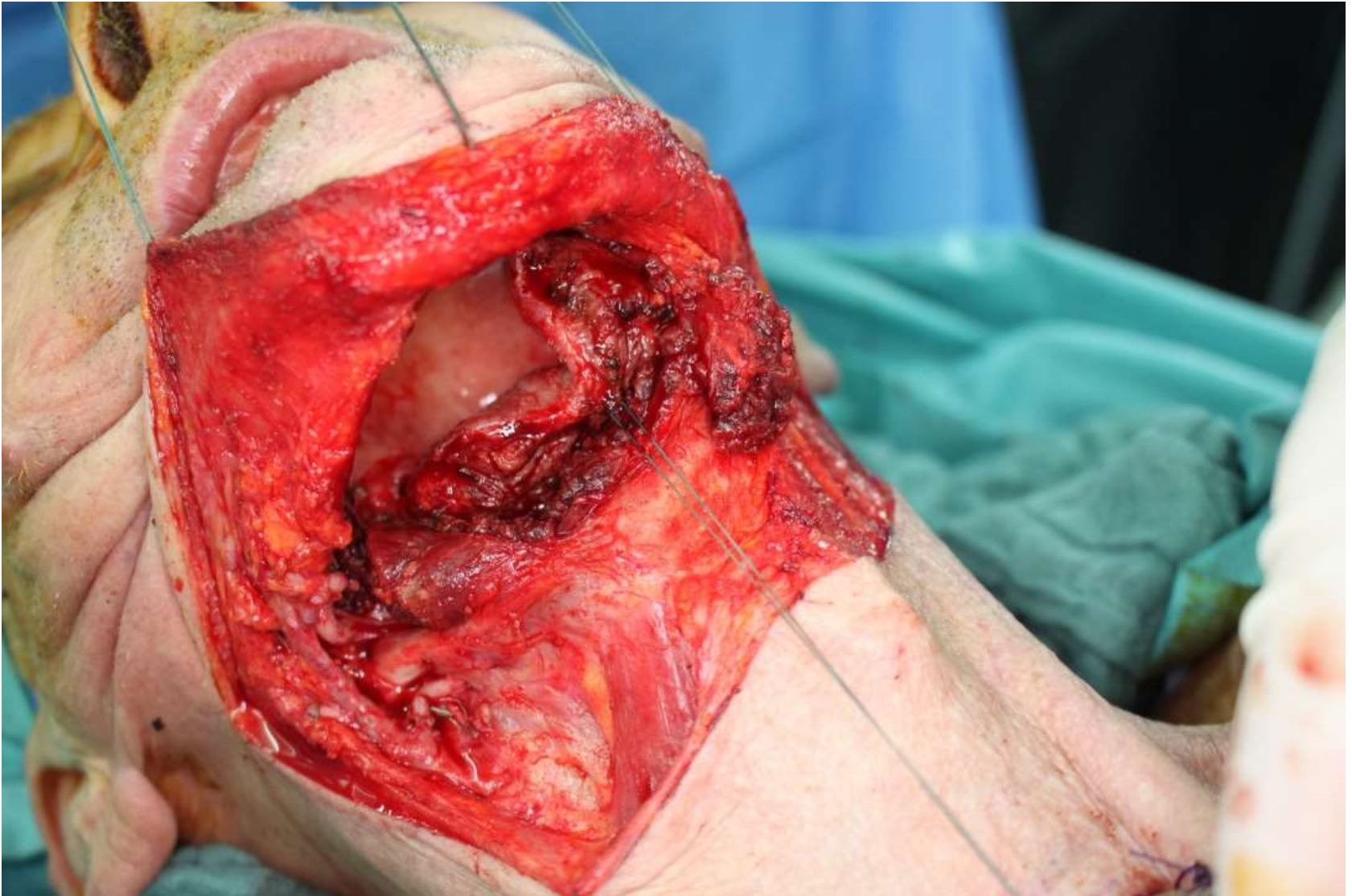


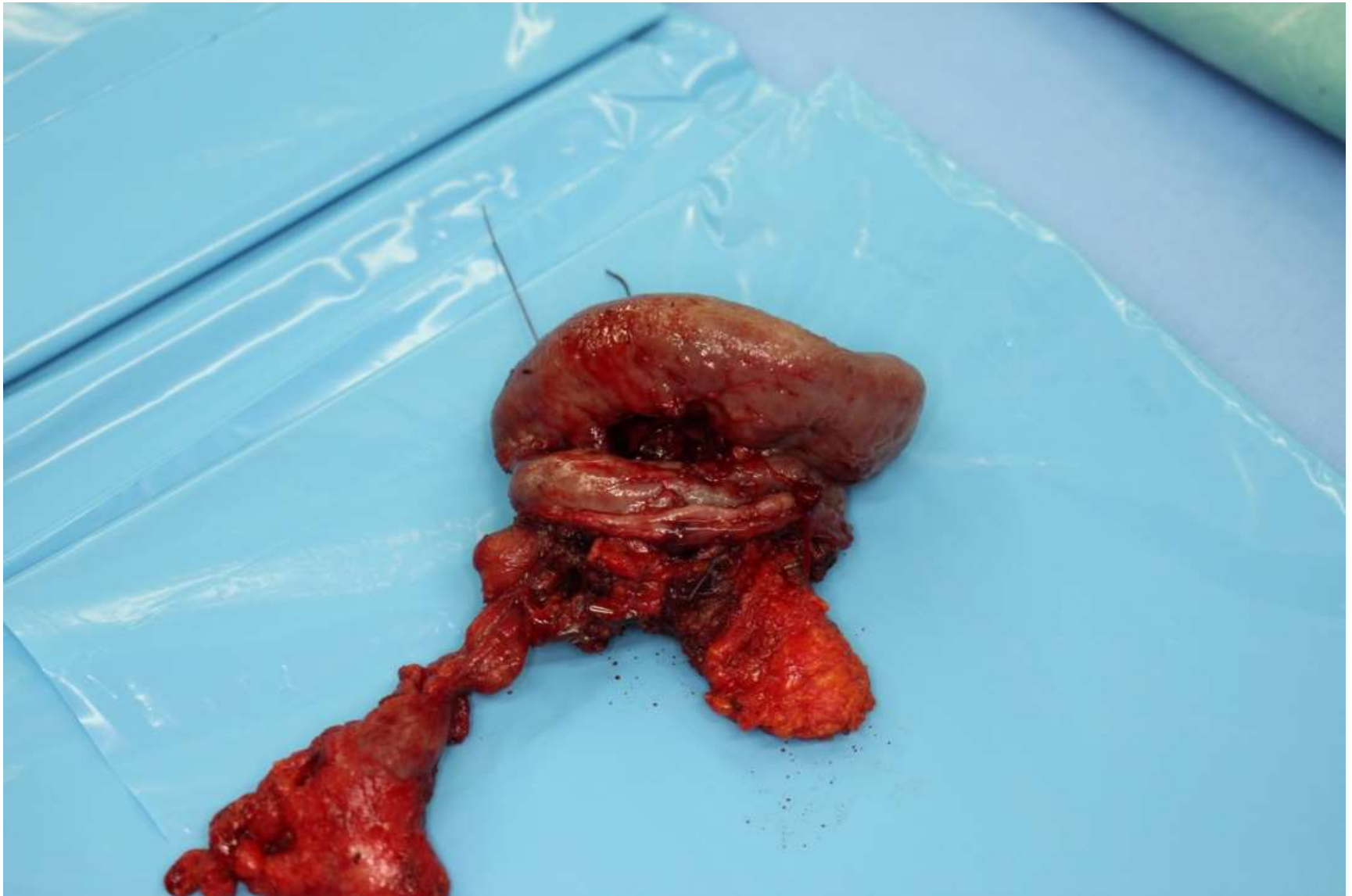
Urken 2018



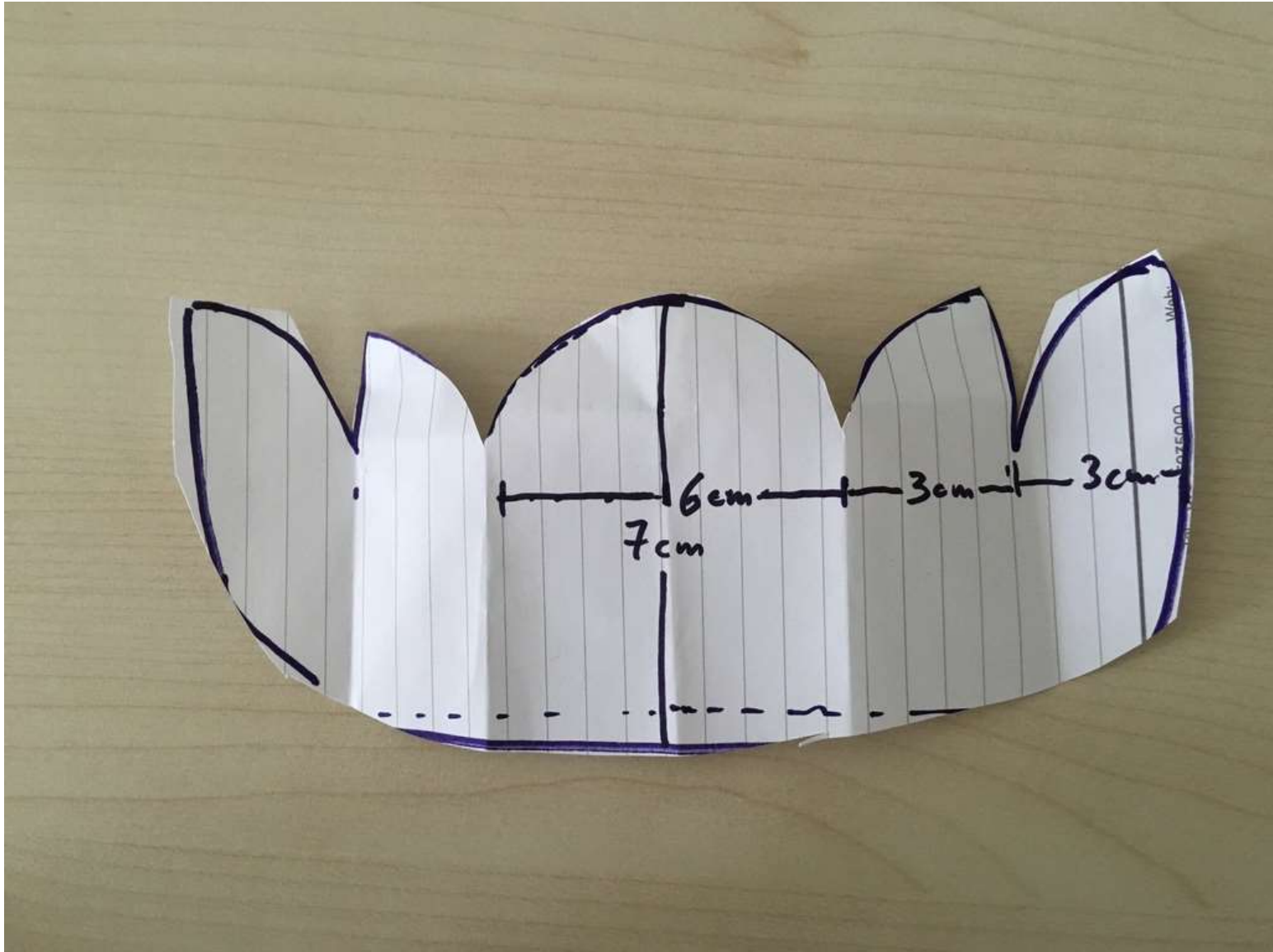




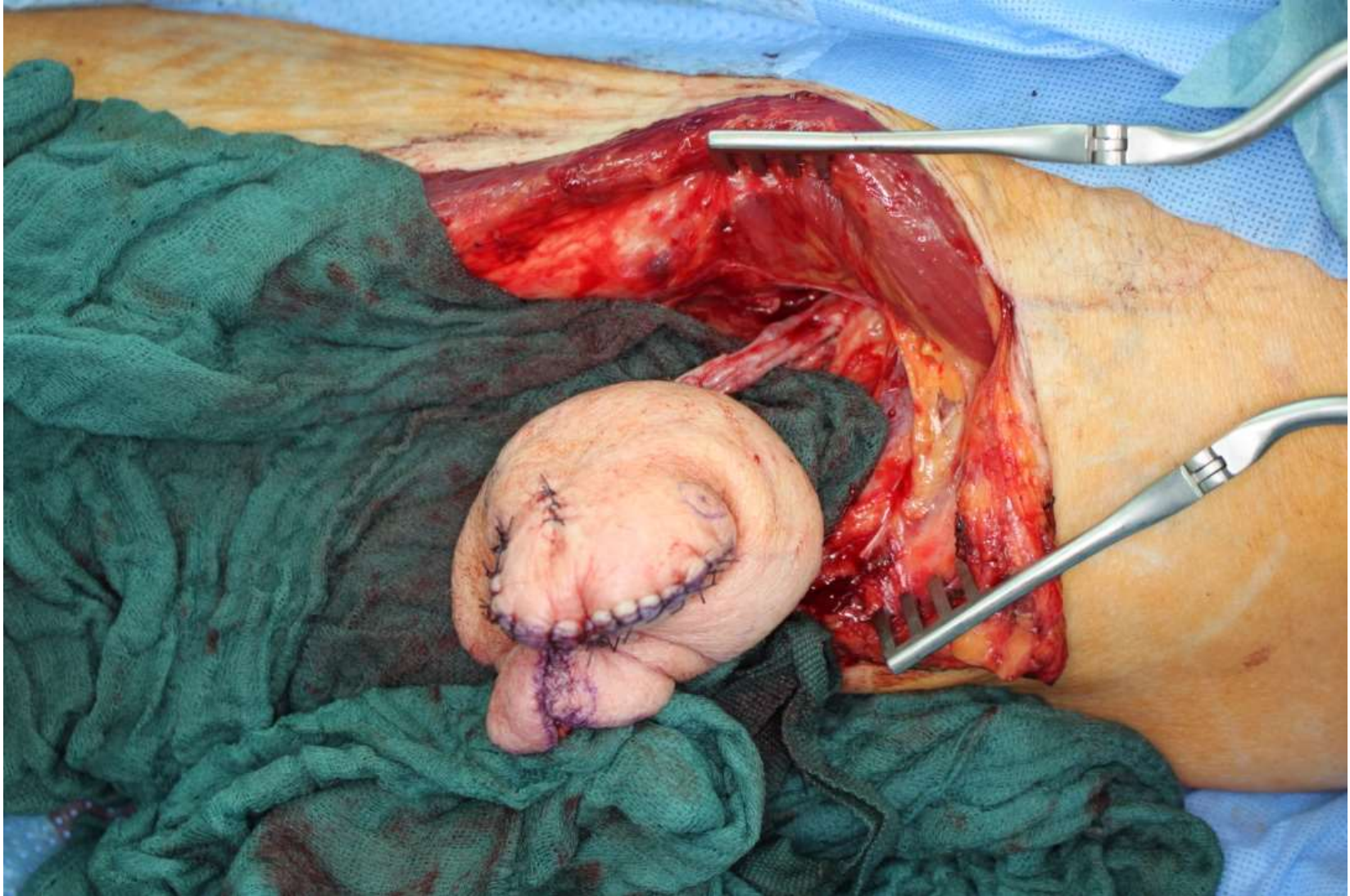


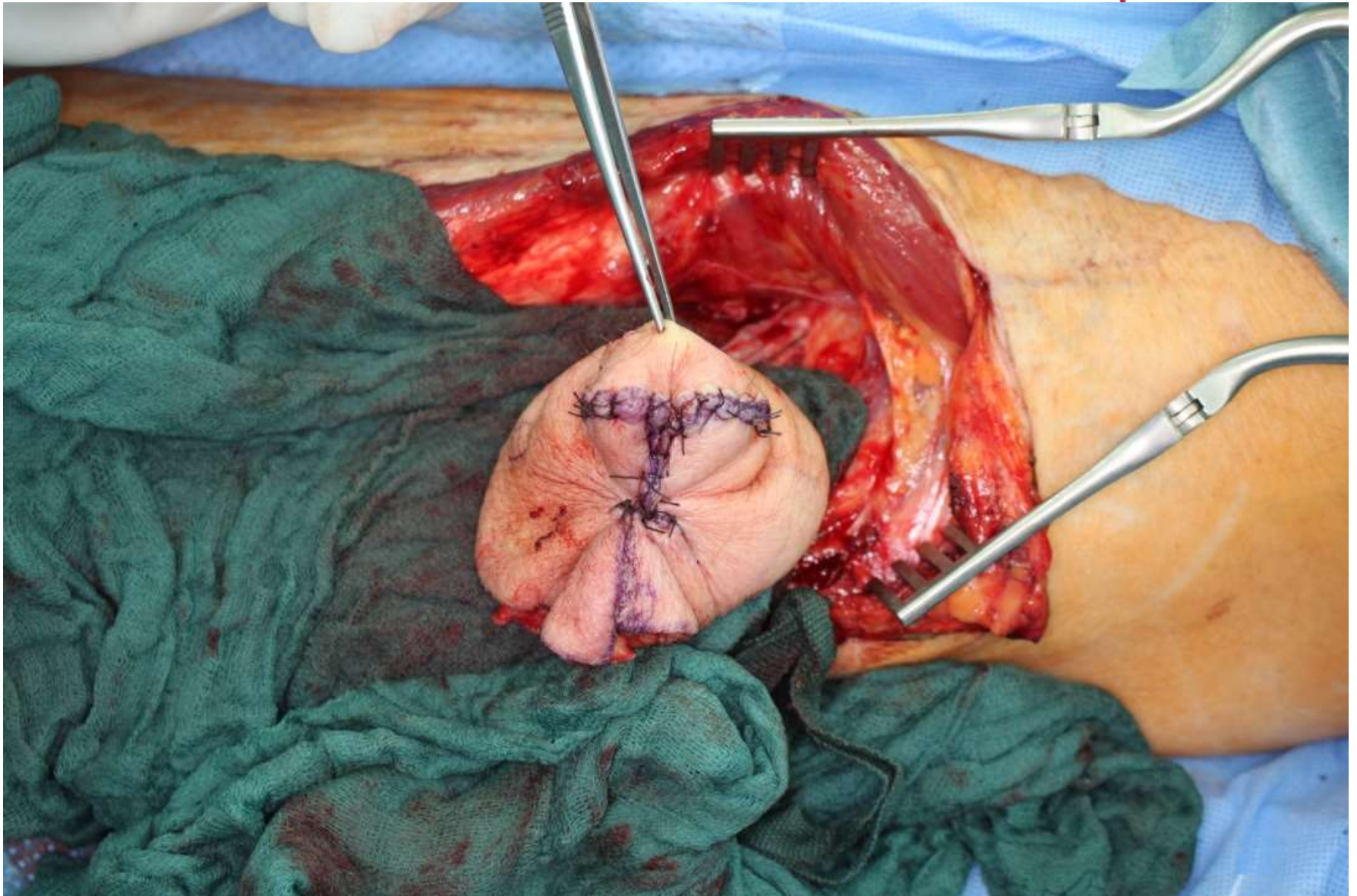














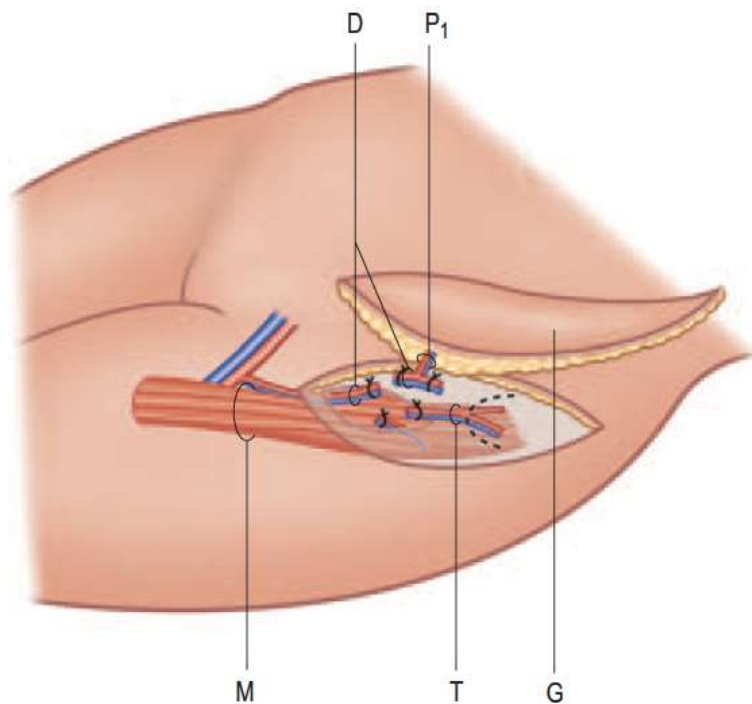




3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

Weichteildeckung durch mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate

z.B. Groin-/SCIP-Transplantat (Superficial circumflex iliac artery perforator):

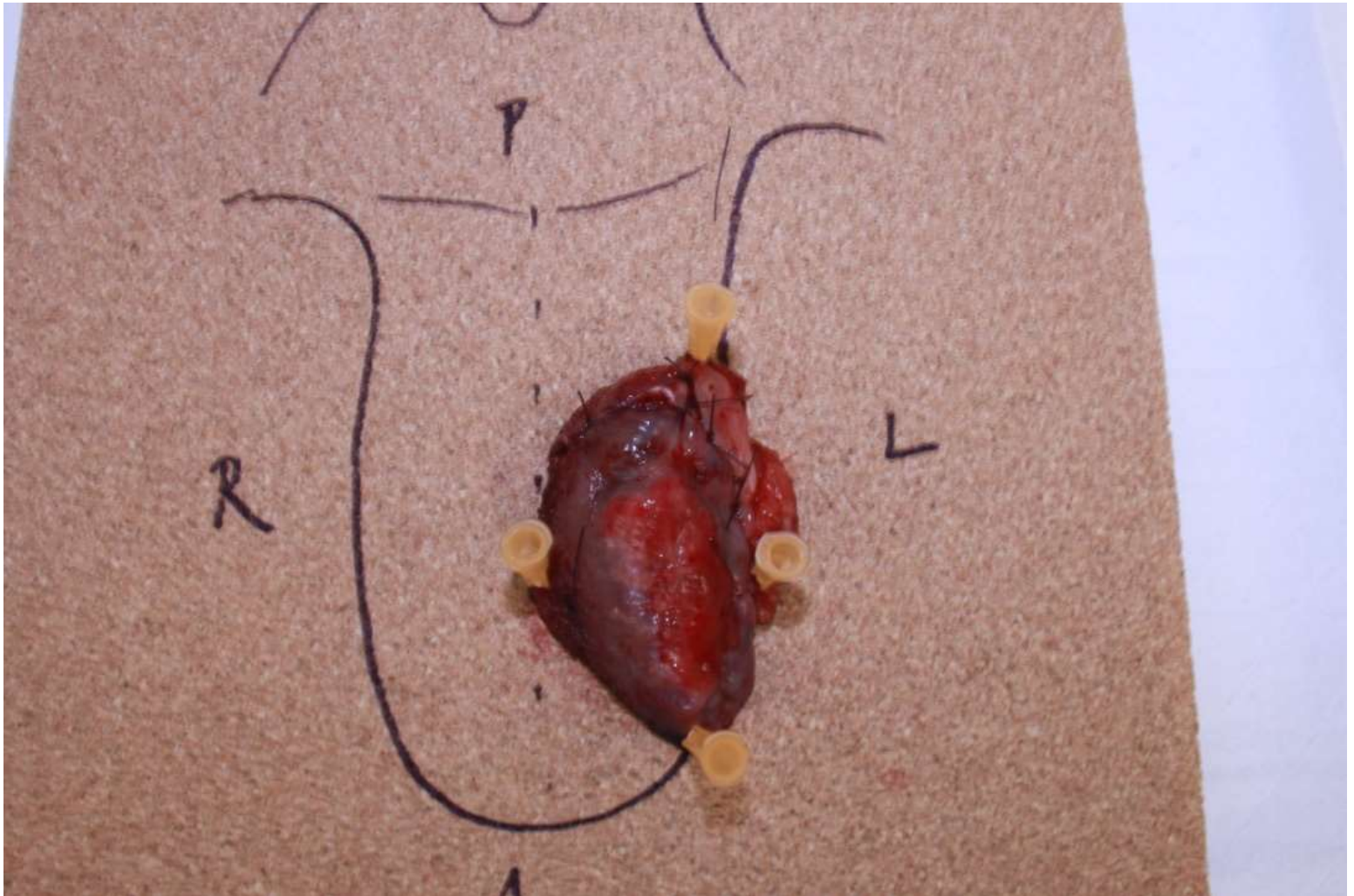


(B)

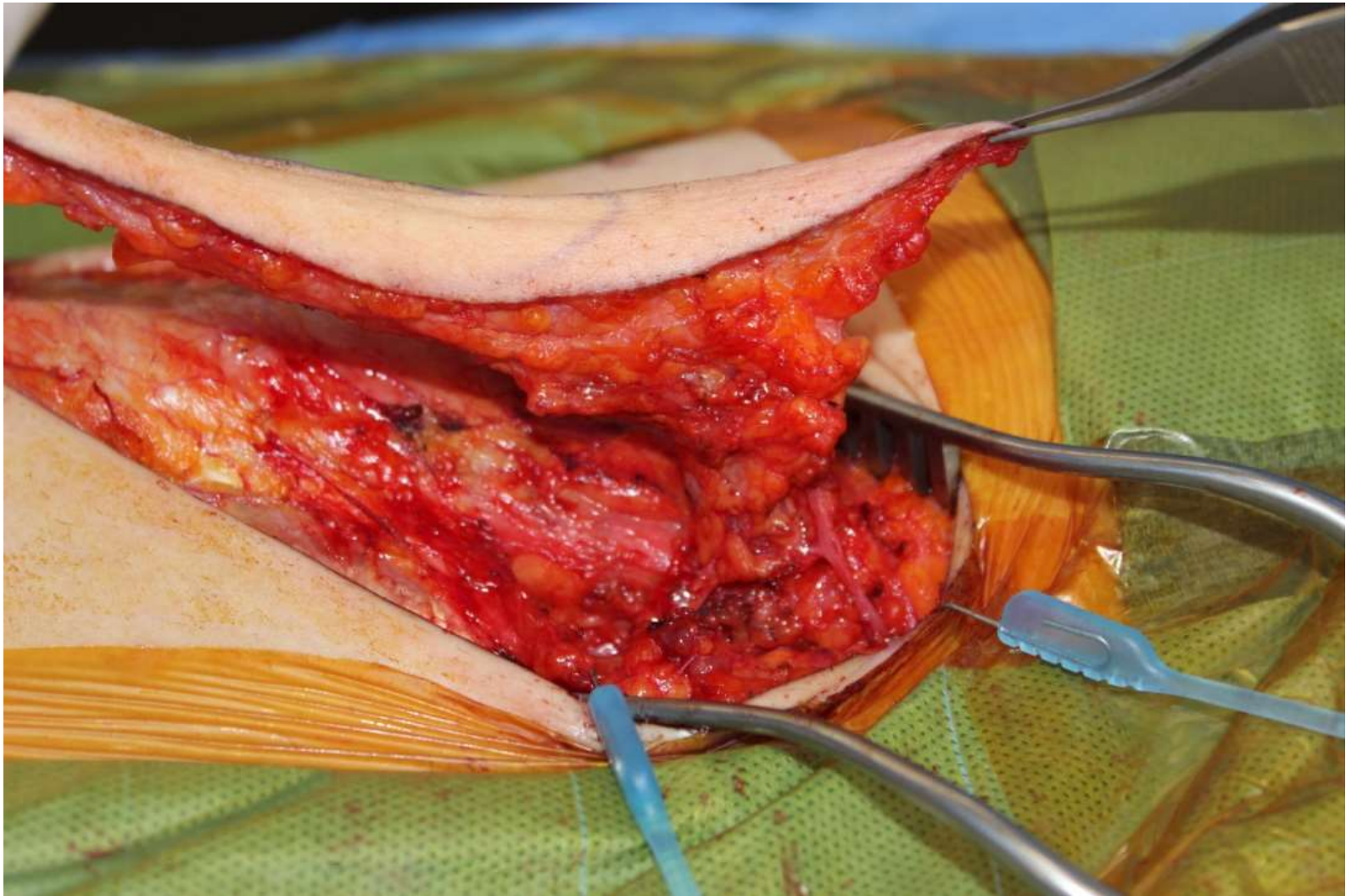
Wei 2016













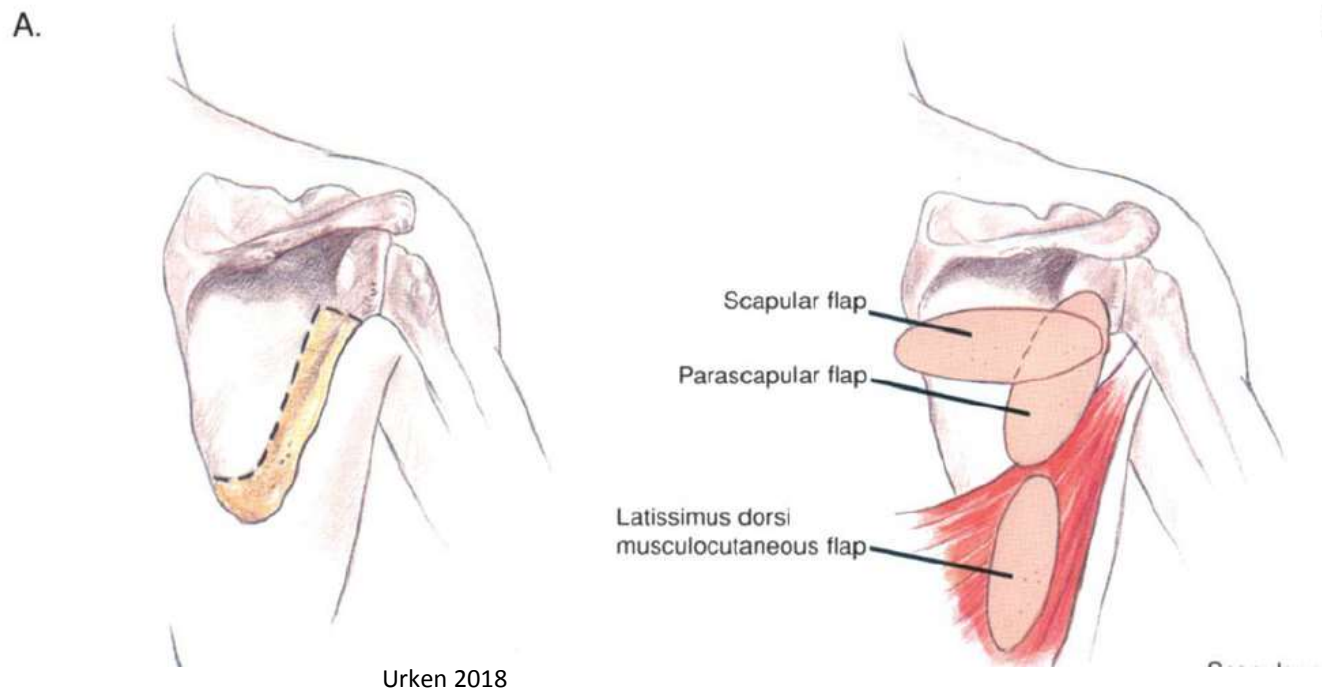




3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

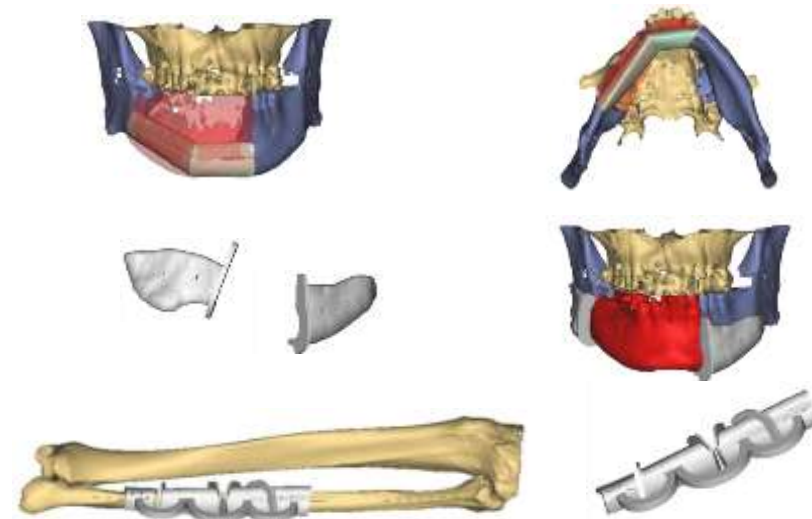
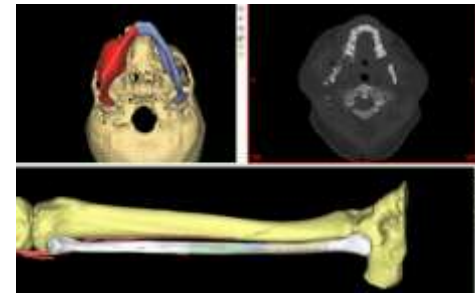
Knöcherne Deckung +/- Weichteile durch mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate

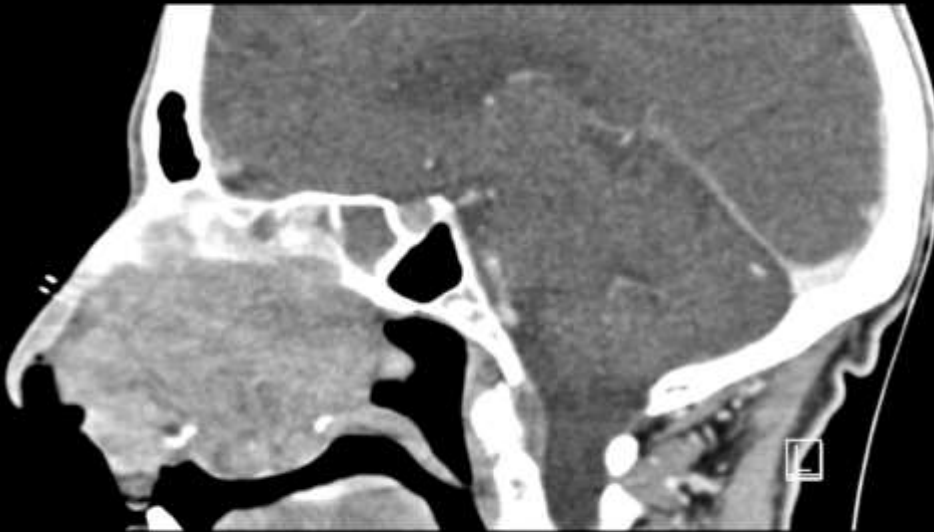
Fibula-/Scapula-/Beckenkamm-Transplantat:



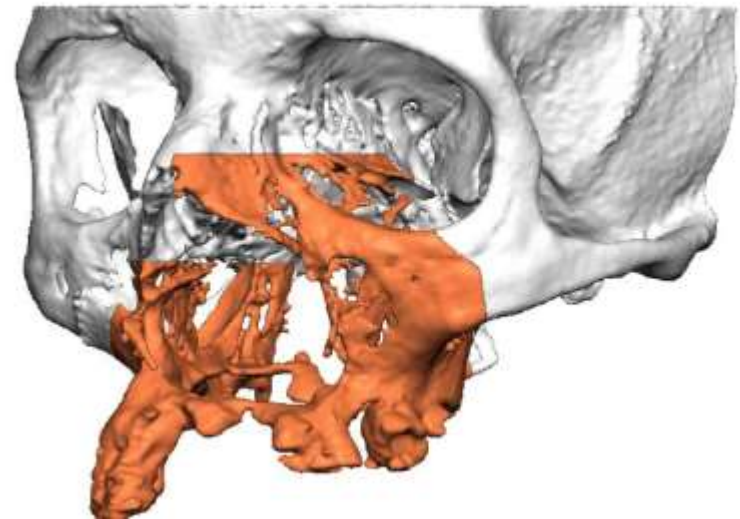
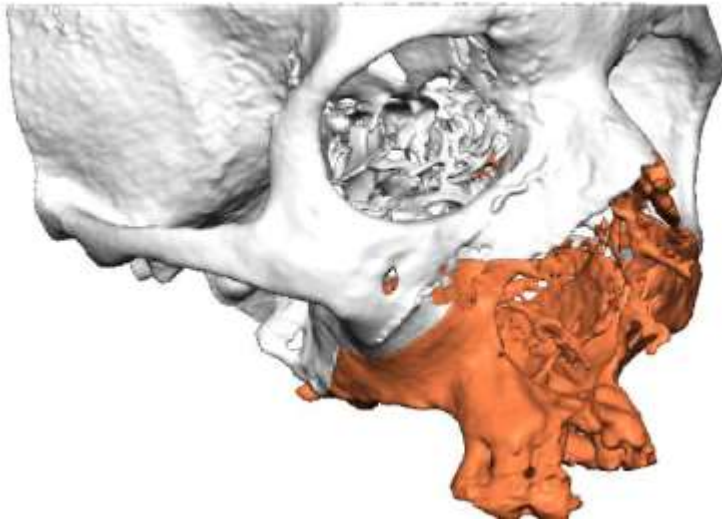
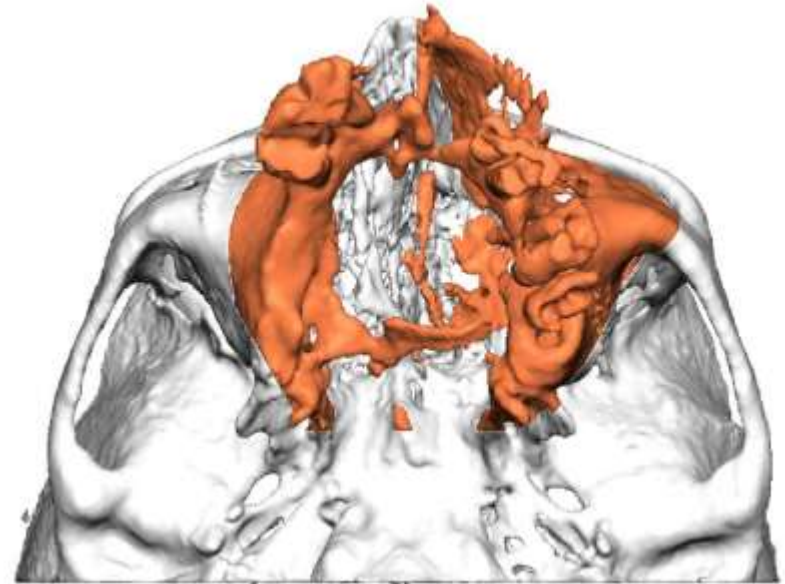
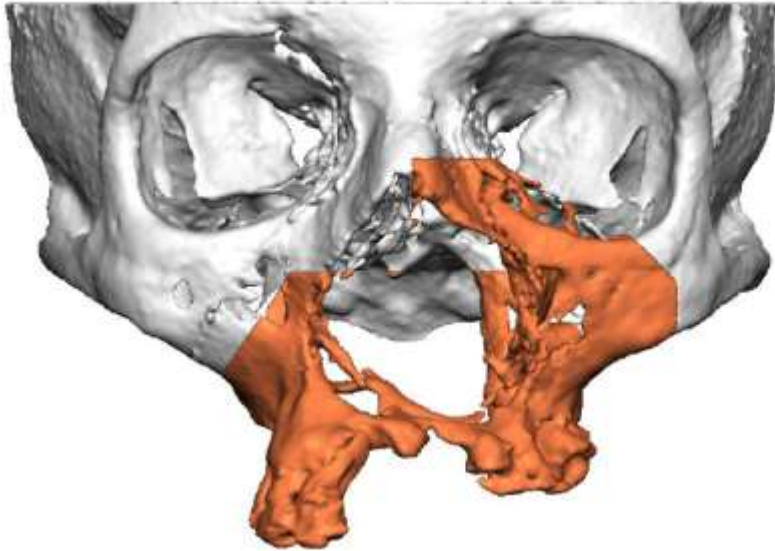
3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

- Virtuelle Planung (CAD) von Transplantat und Osteosyntheseplatten
- Interaktive Planungssession
- Vorgefertigte Sägeschablonen
- Vorgebogene individuelle Platten (CAM)
- Vorgefertigte Modelle (sterilisierbar)

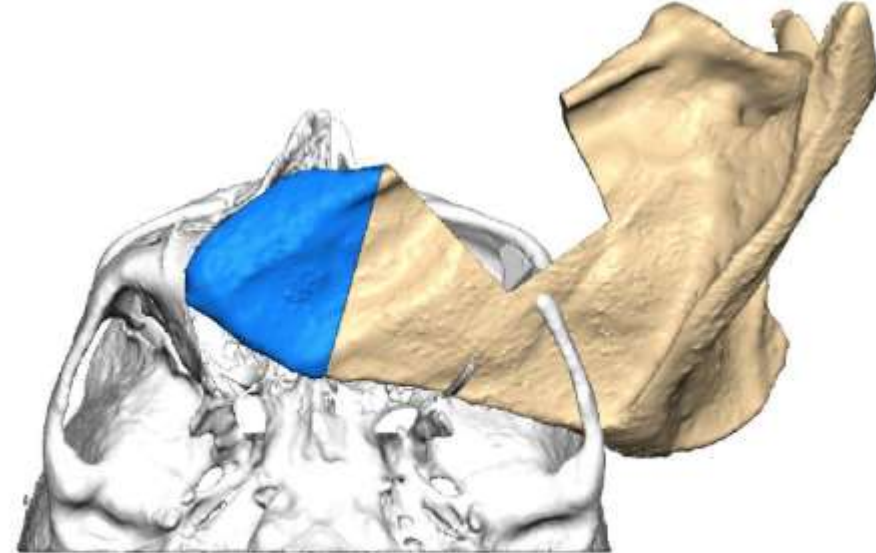
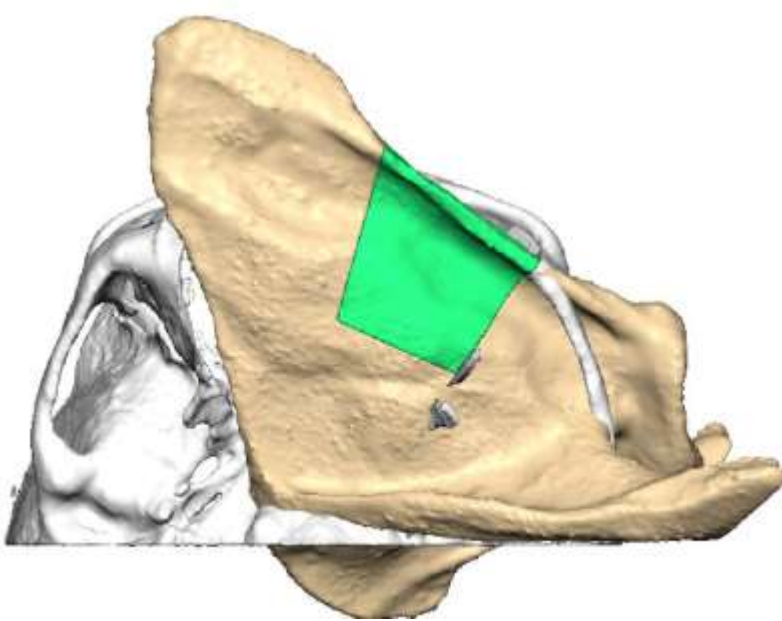
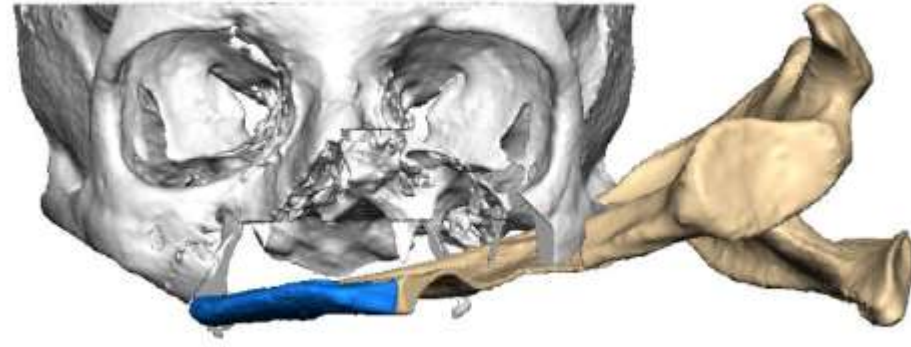
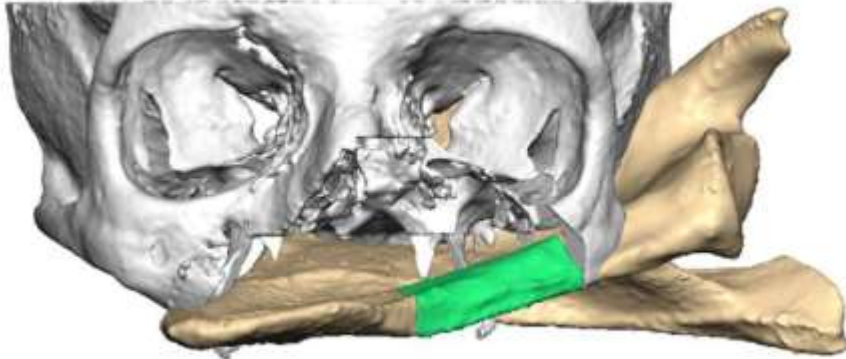




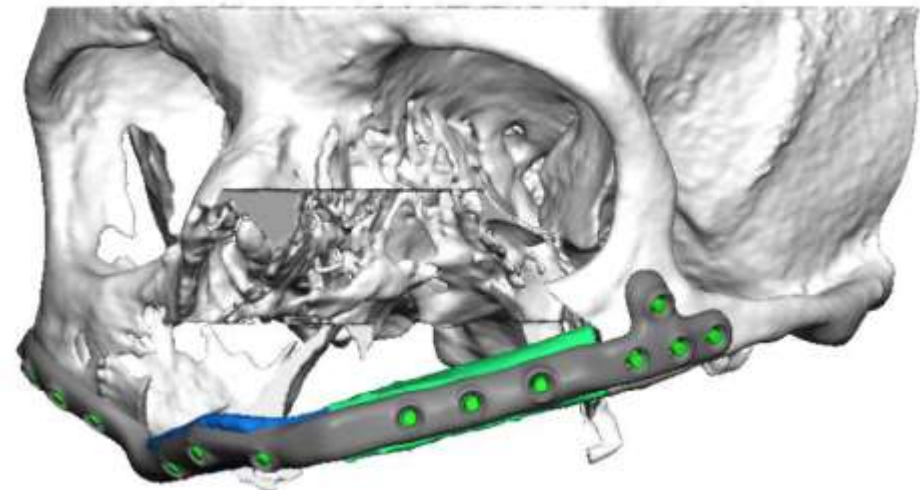
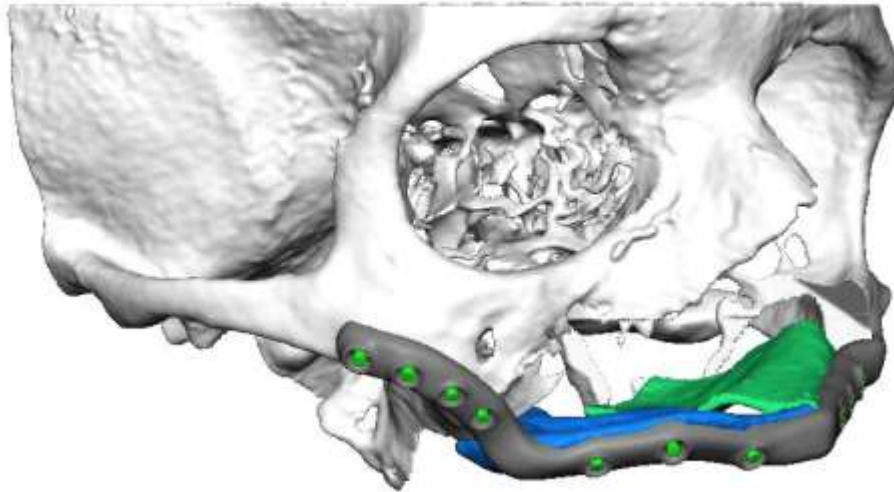
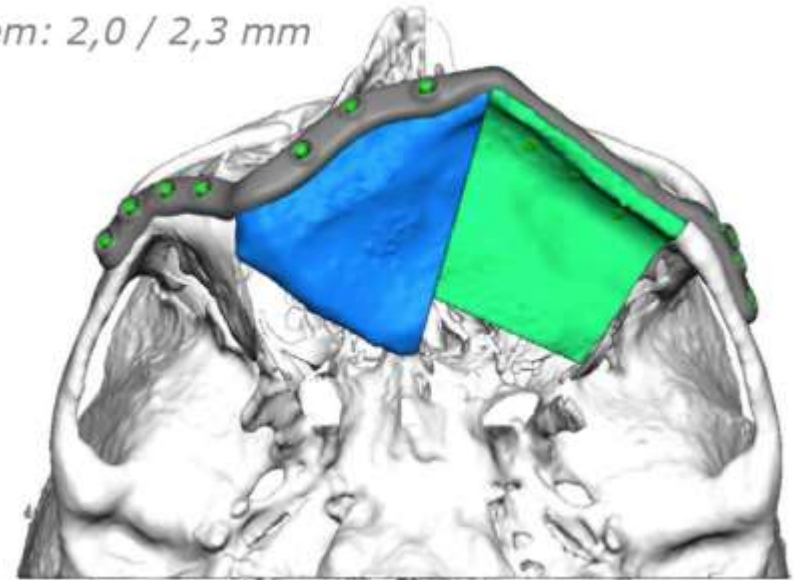
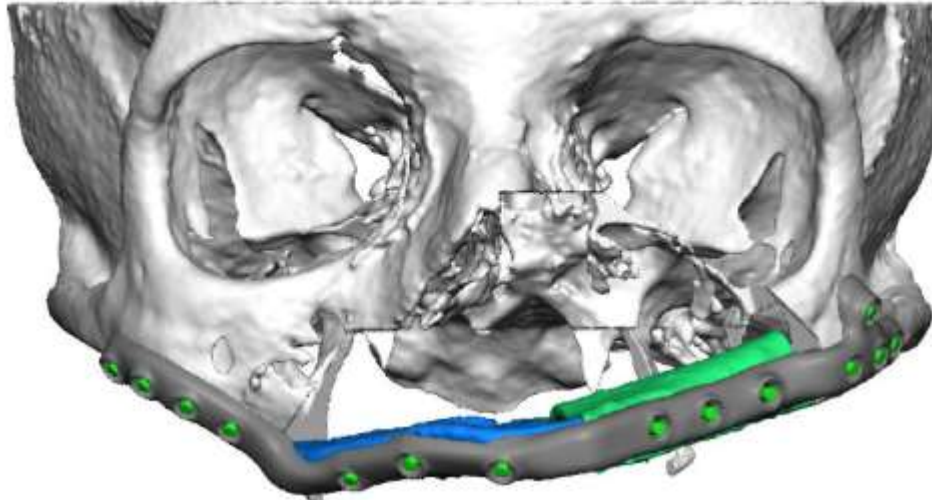
resection

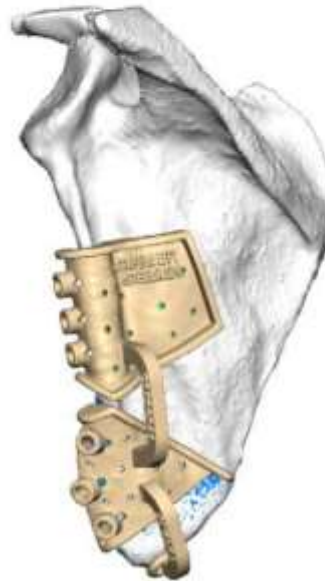
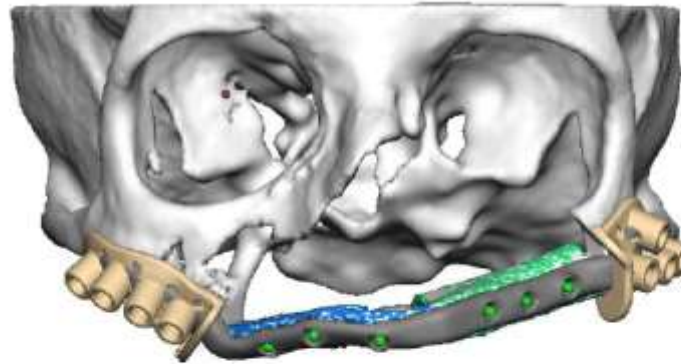


reconstruction

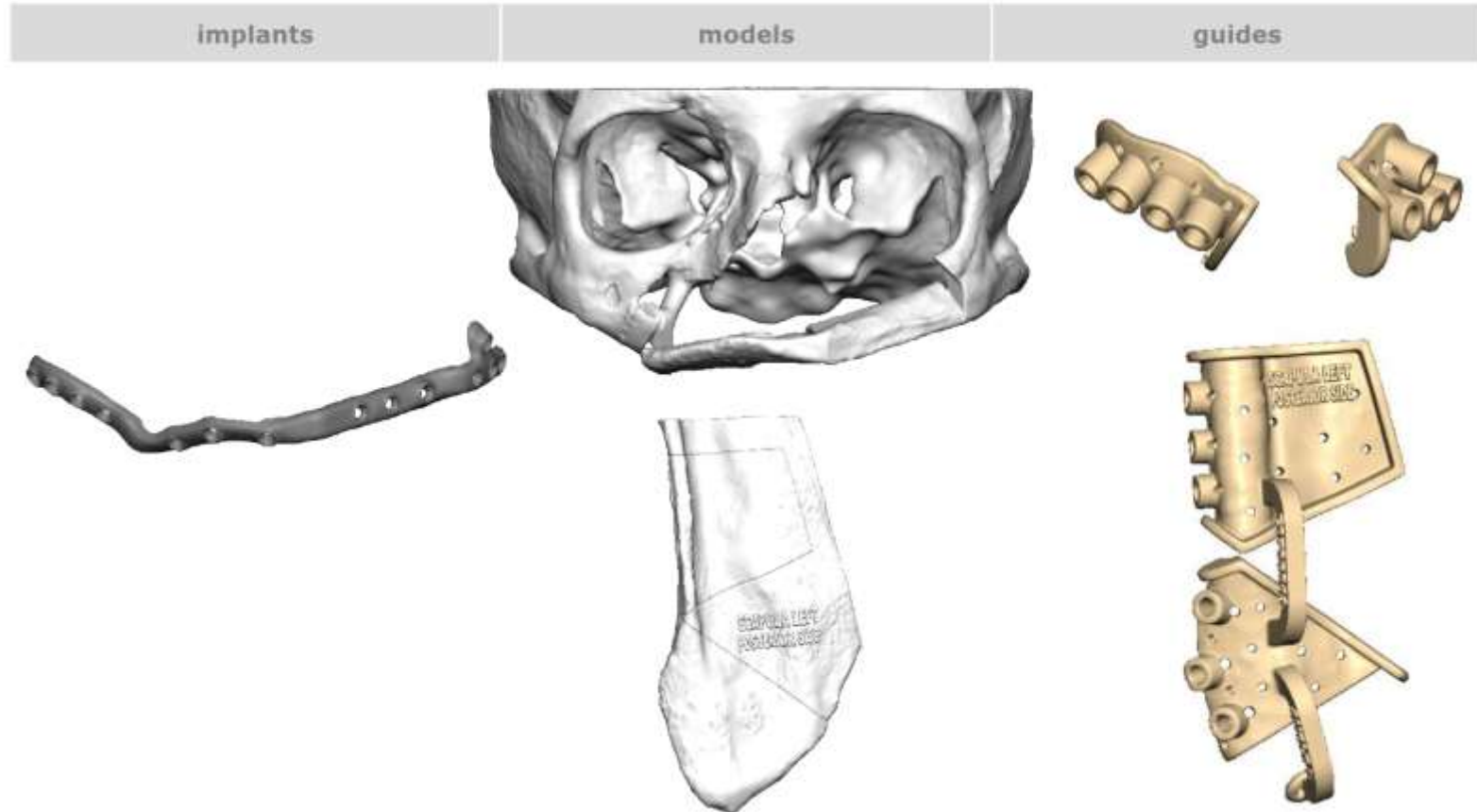


implant/s *plate thickness: 2,0 mm / screw system: 2,0 / 2,3 mm*



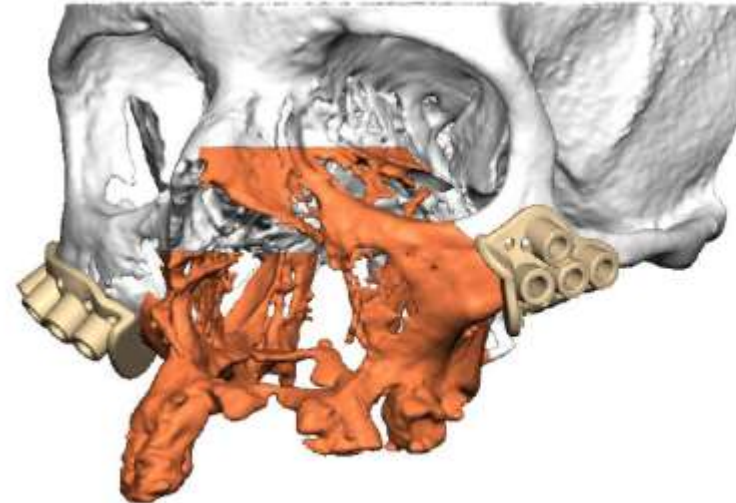
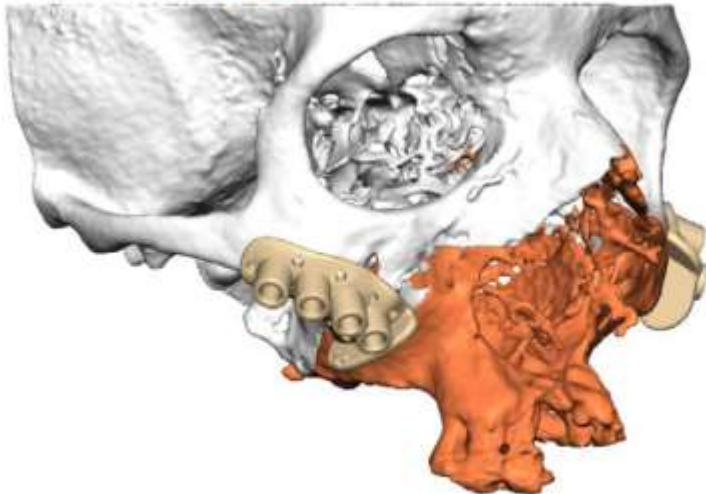
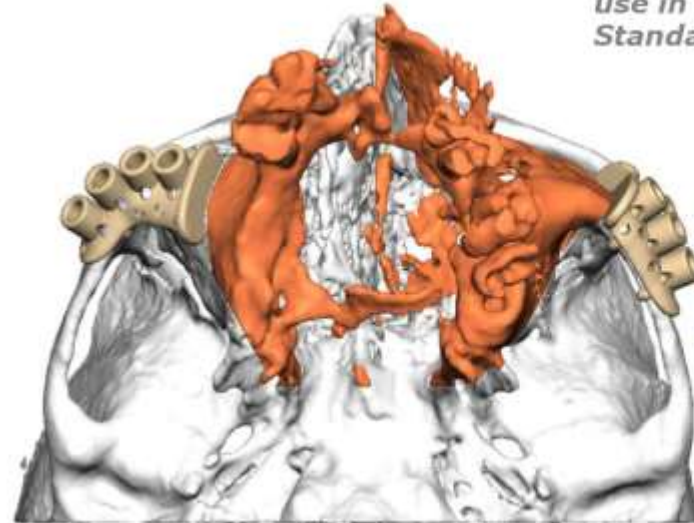
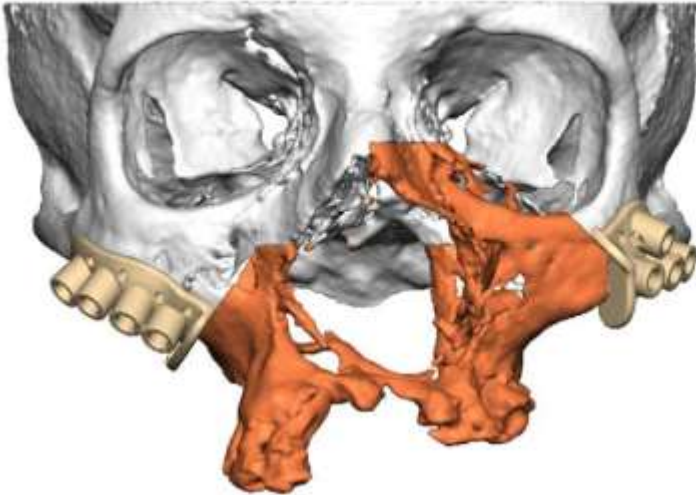


included parts



marking & drill guide/s

*use in combination with
Standard Drill Guide*



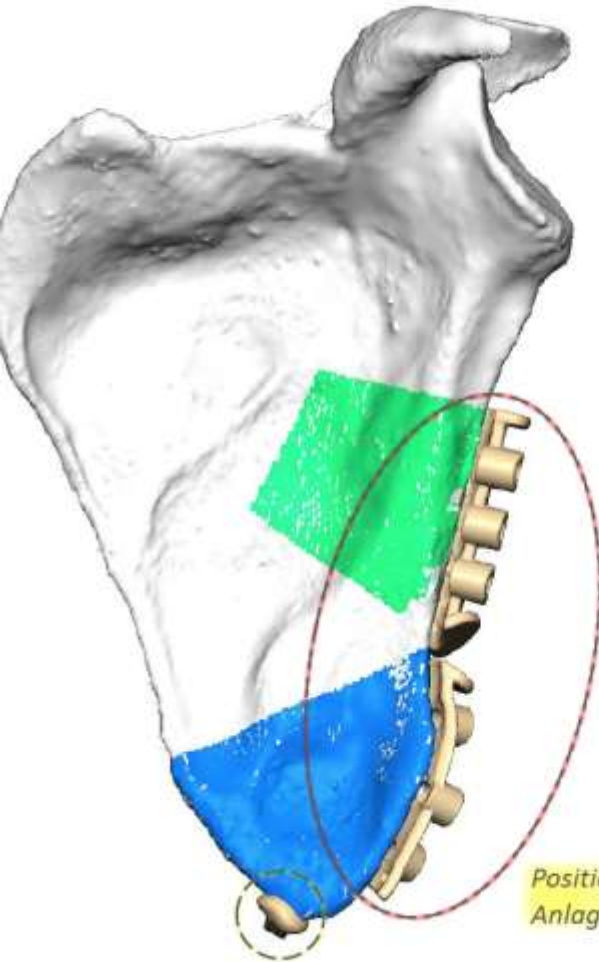
Guide fixation with standard screws or drill-free screws only Diameter of fixation holes $\varnothing 2,1$ mm

use in combination with
Standard Drill Guide



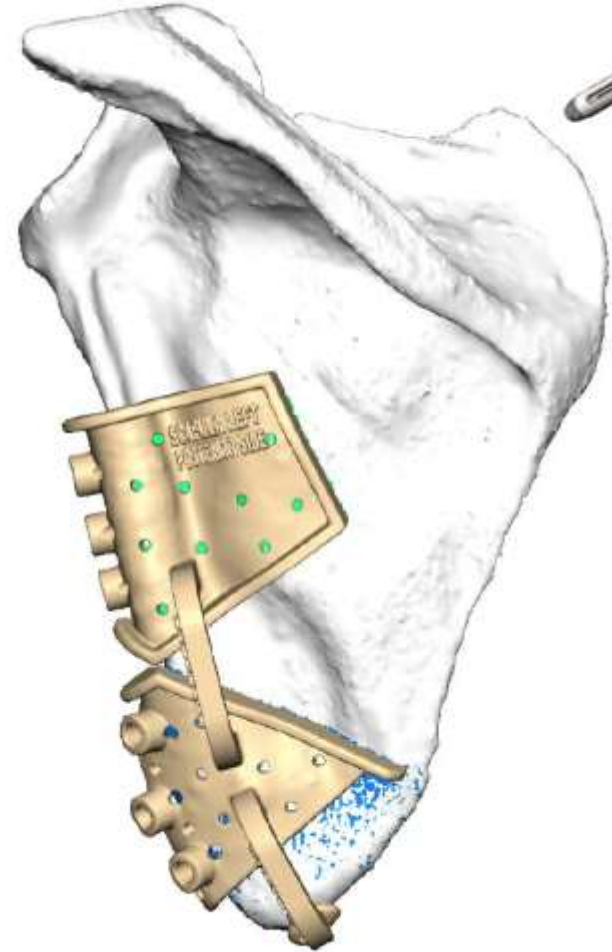
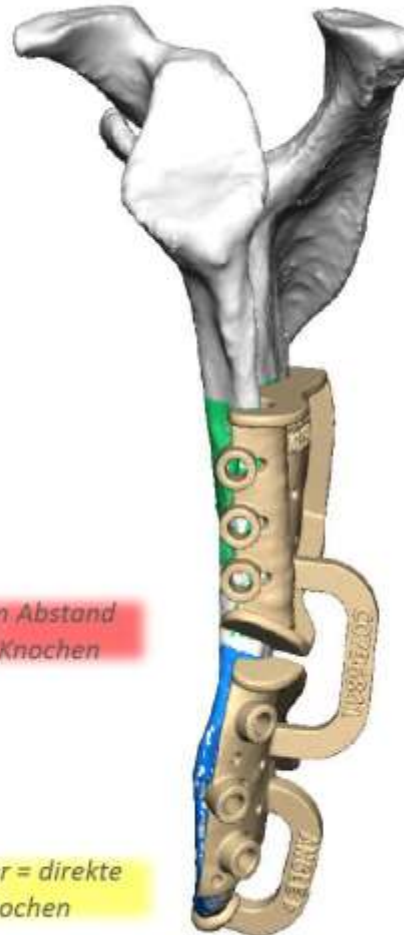
transplant marking & drill guide/s

scapula left



2 mm Abstand
zum Knochen

Positionsfinder = direkte
Anlage am Knochen

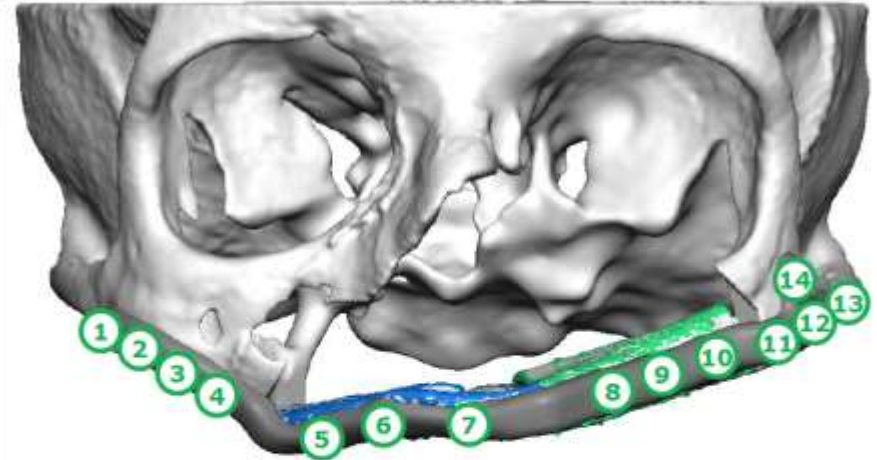


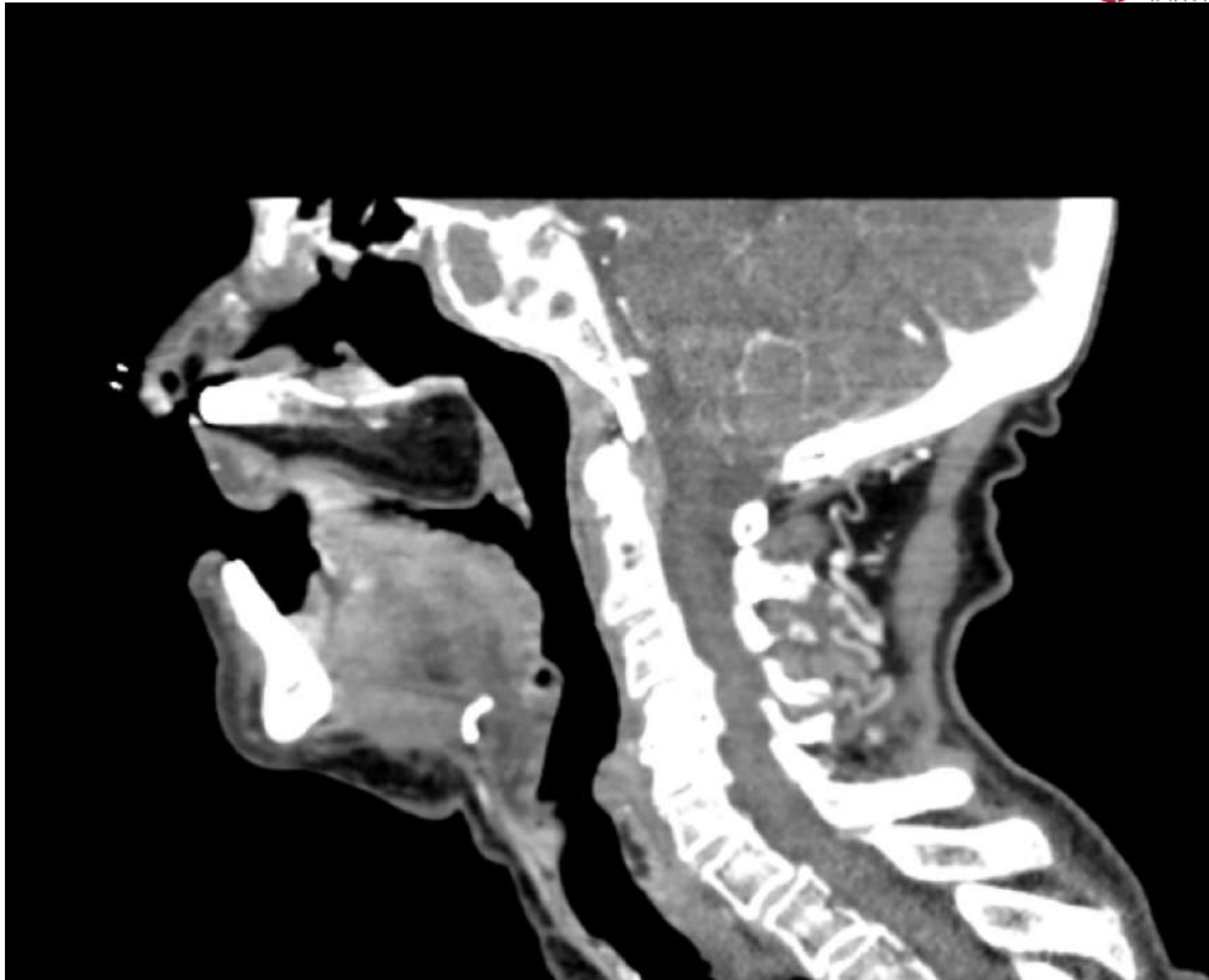
Guide fixation with standard screws or drill-free screws only Diameter of fixation holes $\varnothing 2,1$ mm

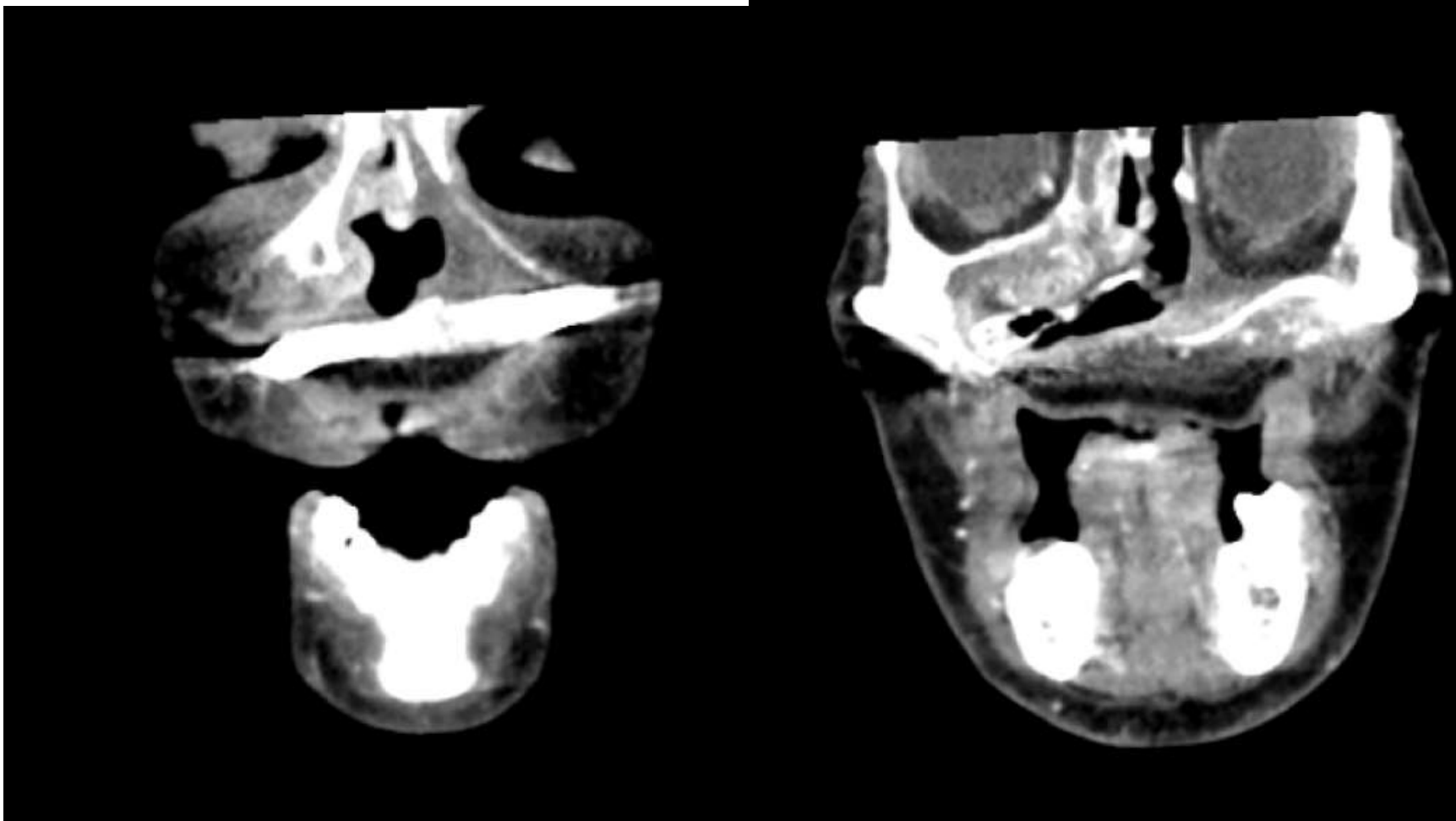
screws

plate thickness: 2,0 mm

Screw Type	Pos.	Theoretical Screw Length*	Suggested Screw Length
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	1	8,1	7
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	2	10,0	9
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	3	6,0	5
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	4	5,0	5
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	5	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	6	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	7	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	8	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	9	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (monocort.)	10	-	(7-9)
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	11	8,3	7
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	12	7,5	7
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	13	5,9	5
Ø 2.0/2.3 Locking (bicort.)	14	9,8	9







3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

Vorteile:

- Komplexe Rekonstruktionen können intensiv präoperativ geplant werden
- Kein Anpassen des Transplantats und der Osteosyntheseplatten nötig
- Einsparung von Operationszeit durch Arbeiten in 2 unabhängigen OP-Teams
- zuverlässig vorhersagbare Ergebnisse – optimale Position für dentale Rehabilitation

3. Moderne Rekonstruktionsverfahren

Nachteile:

- Weichteile sind nicht Bestandteil der Planung/ Perforatorenverlauf bei Planung unbekannt
- Zeitverlust aufgrund des Planungs- und Produktionsworkflows (bis zu 3 Wochen)
- Muskelmanschette verhindert exaktes Anliegen der Bohrschablonen
- Histologie der Knochenränder

Zusammenfassung

1. Präkanzerosen oder „potenziell maligne orale Läsionen“, je nach Dysplasiegrad, Resektion der Veränderung
2. S3-Leitlinie: Mundhöhlenkarzinom, HPV spielt nur untergeordnete Rolle, Neck Dissection ist state of the art, in Einzelfällen SLNB
3. Moderne Rekonstruktionsverfahren mit Weichteildeckung durch fasziokutane Transplantate, knöchernerne Rekonstruktion mit CAD-CAM verbessert die Planung, OP-Ablauf und dentale Rehabilitation

*Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!*

KONTAKT

Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Möckelmann
Oberarzt/Sektionsleiter Kopf-Hals-Tumorchirurgie und Rekonstruktion

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-, Hals- und Plastische
Gesichtschirurgie, Kath. Marienkrankenhaus Hamburg

n.moeckelmann@marienkrankenhaus.org