

Malignome der Mundhöhle

Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten

In der aktuellen internationalen Literatur wird über eine allgemeine Zunahme der Karzinome der Mundhöhle und eine Zunahme der Zungenkarzinome bei jungen Patienten berichtet. Es wird zudem vermutet, dass die Karzinome bei jungen Menschen schneller wachsen und häufiger rezidivieren als bei älteren. Ein Update scheint deshalb sinnvoll.

PETER ZBÄREN

Die Mundhöhle zusammen mit dem Pharynx liegt weltweit an sechster Stelle der durch Krebs betroffenen Körperregionen (1, 2). Pro Jahr erkranken statistisch zwischen 3,5 (Westafrika) und 25,1 (südasiatischer Raum) Männer und 1,8 (Japan) bis 14,9 (südasiatischer Raum) Frauen pro 100 000 Personen an einem Malignom der Mundhöhle oder des Rachens. In vielen Ländern wird eine Zunahme der Krebserkrankungen der Mundhöhle beobachtet (3, 4). Am häufigsten werden die Mundhöhlenkarzinome bei Patienten zwischen 50 und 70 Jahren diagnostiziert (5).

Viele Studien der letzten zwei Jahrzehnte weisen auch bei jungen Patienten auf eine Zunahme von Karzinomen der Mundhöhle hin, hauptsächlich der beweglichen Zunge, aber auch anderer Lokalisationen (6). Eine neuere Studie (7) zeigt einen von 4% im Jahr 1971 auf 18% im Jahr 1993 angewachsenen Prozentsatz junger Patienten. Eine andere Studie (8) zeigt eine Zunahme der Karzinome der Mundhöhle um mehr als das Doppelte bei unter 44-jährigen Männern in zehn europäischen Ländern und eine ebenso hohe Zunahme bei Frauen in drei Ländern.

Ätiologie und Risikofaktoren

Es besteht kein Zweifel, dass die Hauptursache für das Mundhöhlenkarzinom in der westlichen Welt der Tabakabusus ist (9, 10). Auch Alkohol ist ein wichtiger Faktor in der Genese der Mundhöhlenkarzinome; er wirkt synergistisch mit dem Tabakabusus. Möglicherweise steht die Zunahme der Mundhöhlenkarzinome in Europa in Zusammenhang mit der Zunahme des Alkoholkonsums (11). In Ländern wie Sri Lanka, Indien, Pakistan und Thailand ist die Betelpflanze ein wichtiger ätiologischer Faktor für Mundhöhlenkarzinome (12). Auch Viren werden mit der Entstehung von Karzinomen der Mundhöhle in Verbindung gebracht (13). Ferner scheint Marihuana ein ätiologischer Faktor bei der Entstehung von Karzinomen in der Mundhöhle bei jungen Patienten zu sein (14, 15).

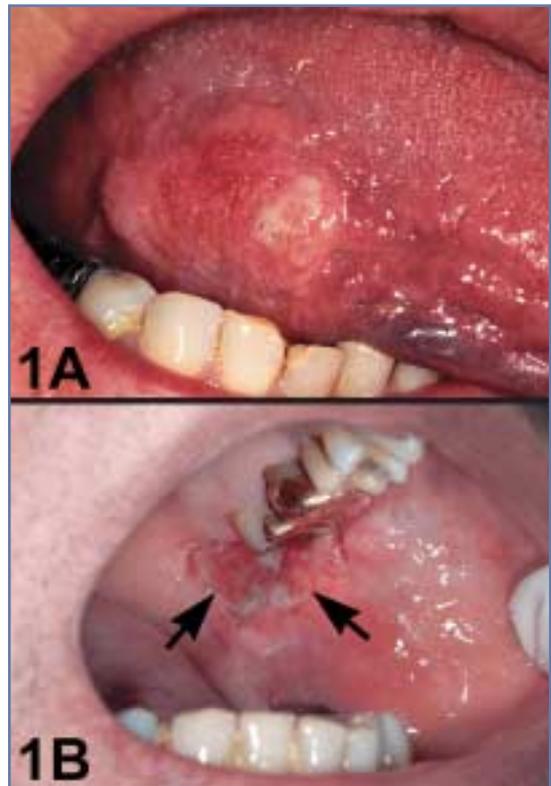


Abbildung 1: Präkanzerosen

1A: Leukoplakie am Zungenrand rechts; palpatorisch diskrete Induration. Die Biopsie ergab ein Plattenepithelkarzinom.
1B: Erythroplakische Schleimhautveränderung an der Wange hinten links (Pfeile). Die Biopsie ergab ein Plattenepithelkarzinom.

Präkanzerosen

Die am häufigsten beobachtete Präkanzerose ist die Leukoplakie (Abbildung 1A). Unter Leukoplakie versteht man eine weissliche Läsion der Schleimhaut, welche keiner definierten Schleimhauterkrankung zugeordnet werden kann. Die Rate der malignen Transformation der Leukoplakien wird in Europa auf 2 bis 6% geschätzt (16).

Als *Erythroplakie* (Abbildung 1B) werden rötliche Schleimhautläsionen bezeichnet, welche keiner definierten Schleimhauterkrankung zugeordnet werden können. Im Gegensatz zu Leukoplakien zeigen Erythroplakien histologisch häufiger eine schwere Dysplasie und haben daher ein erhöhtes Risiko zur malignen Transformation (17).

Beim *Lichen planus* ist die Rate der Entartung nicht genau bekannt. Die Angaben sind unterschiedlich, wahrscheinlich auch deshalb, weil die Kriterien, mit denen man eine Schleimhauterkrankung als Lichen planus diagnostiziert, nicht einheitlich sind. In einer Analyse vier repräsentativer Studien betrug der Anteil der Entartungen 2,8% (18).

Klinik

Karzinome können in sämtlichen Regionen der Mundhöhle entstehen. Am häufigsten werden sie im Bereich des Mundbodens und der beweglichen Zunge beobachtet. Sie verursachen in der Regel keine Schmerzen. Obwohl diese Malignome durch den Patienten gut sichtbar und erkennbar sind, sind viele Mundhöhlenkarzinome bei der Erstdiagnose bereits relativ ausgedehnt (Abbildung 2). Bei der Inspektion der Mundhöhle kann eine Ulzeration erkannt werden, welche nach Patientenangaben keine Heilungstendenz zeigt und gelegentlich zu kleinen Blutungen führt. Palpatorisch lässt sich im Bereich der Ulzeration und hauptsächlich im Randbereich nicht selten eine Induration nachweisen. Seltener zeigen die Tumoren ein rein exophytisches Wachstum ohne Ulzeration. Fortgeschrittene Läsionen können zu einer Einschränkung der Zungenbeweglichkeit, zu Problemen der Kaufunktion sowie zu einer Reflexotalgie führen.

Bei einem grossen Prozentsatz der Mundhöhlenkarzinome werden bereits bei der Erstdiagnose auf Metastasen verdächtige Lymphknoten palpirt. Diese sind hauptsächlich in der submentalen/submandibulären Region (Level I) sowie jugular kranial (Level II) und jugular medial (Level III) lokalisiert.

Histologie

Ungefähr 90% aller Malignome der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome (19), am zweihäufigsten werden Karzi-

nome der kleinen Speicheldrüsen beobachtet. Melanome, Lymphome oder Sarkome werden nur selten diagnostiziert.

Abklärung und Diagnose

Neben einer sorgfältigen Anamnese und einem vollständigen klinischen HNO-Status mit Palpation der Mundhöhle ist eine Bildgebung indiziert. Bei Zungentumoren ist die Bildgebung der Wahl die Magnetresonanztomografie (Abbildung 3). Die Bildgebung gibt auch Aufschluss über den Halslymphknotenstatus. Zum Beweis der Diagnose wird der Tumor biopsiert. Da synchrone Zweitkarzinome der oberen Luft- und Speisewege bei Patienten mit Tabak- und Alkoholabusus keine Seltenheit sind (20), ist zum Ausschluss oder Nachweis eines Zweitkarzinoms eine obere Panendoskopie, bestehend aus Pharyngolaryngoskopie, Ösophagoskopie und Tracheobronchoskopie, durchzuführen.

Therapie

Die Ziele der Behandlung sind:

- ▲ die Heilung der Erkrankung
- ▲ der Erhalt der Kau- und Sprachfunktion
- ▲ der Erhalt der Gesichtsform.

Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten sind die Chirurgie, die Strahlentherapie und die Chemotherapie, häufig in Kombination. Kleine Tumoren (T1 und T2) werden entweder durch alleinige Chirurgie oder durch alleinige Bestrahlung behandelt, nicht selten als Kombination von Brachytherapie und externer Bestrahlung. Falls kleine Tumoren in der Nähe von Knochenstrukturen liegen (Maxilla, Mandibula), ist eine strahlentherapeutische Behandlung wegen der Gefahr einer späteren Osteoradionekrose weniger geeignet. Grosse Karzinome der Mundhöhle werden in der Regel durch eine Kombination von initialer Chirurgie und Radiotherapie oder Radiochemotherapie behandelt. Die Resektion grosser Tumoren der Mundhöhle erfordert meistens eine Rekonstruktion sowohl des Weichteildefektes wie des fehlenden Knochens. Die Rekonstruktion wird mit gestielten Lappen (Pectoralis-major-Hautmuskellappen) oder mit freien osteo-muskulokutanen Lappen (Fibula free flap) bewerkstelligt. Werden präoperativ



Abbildung 2: Voluminöses ulzerierendes, teilweise exophytisches Plattenepithelkarzinom der beweglichen Zunge links.

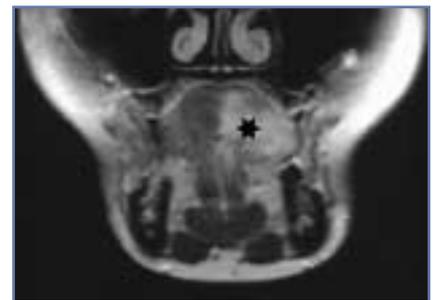


Abbildung 3: Koronarer MRI-Schnitt (T1 post Gadolinium) des Zungenkörpers mit enhancender Zone links bis zur Mittellinie, einem Plattenepithelkarzinom entsprechend (Stern).

Halslymphknotenmetastasen diagnostiziert, wird bei allen Patienten, bei denen der Primärtumor durch Chirurgie behandelt wird, eine therapeutische neck dissection durchgeführt. Falls die prätherapeutische Abklärung keine auf Metastasen verdächtige Halslymphknoten ergibt (N0), wird von den meisten Autoren eine elektive neck dissection der Level I bis III durchgeführt, da die Rate von okkulten Metastasen bei Mundhöhlenkarzinomen zwischen 20% und 50% beträgt (21, 22).

Prognose

Die Prognose hängt in erster Linie von der Tumorgrosse und vom Halslymphknotenstatus ab. Zudem wird sie durch die Wachstumsart des Tumors beeinflusst: Exophytisch wachsende Tumoren haben eine bessere Prognose als ulzerierende Tumoren. Bei Patienten mit Zungenkarzinomen scheint ebenfalls das Alter ein relativ wichtiger Prognosefaktor zu sein.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate von Plattenepithelkarzinomen des Mundbodens beträgt

- ▲ im Stadium I 69% bis 88 %
 - ▲ im Stadium IV 26% bis 32% (23, 24).
- Diejenige von Zungenkarzinomen be-
trägt
- ▲ im Stadium I 59% bis 73%
 - ▲ im Stadium IV 13% bis 26% (25–27).
- Ungefähr 30% aller Patienten mit Mund-
höhlenkarzinomen entwickeln Lokalrezi-
dive, Regionalrezidive oder Fernmeta-
stasen. Obwohl die Zungenkarzinome
bei jungen Patienten in der Regel kleiner
sind als bei den älteren Patienten, ist die
Lokalrezidivrate bei den jungen Patien-
ten gleich hoch. Zudem werden bei jun-
gen Patienten häufig Lymphknotenrezi-
dive beobachtet (28, 29).

Schlussfolgerung

Um die Inzidenz von Karzinomen der
Mundhöhle zu reduzieren, muss der Um-
gang mit den exogenen Noxen Tabak
und Alkohol beeinflusst werden. Um die
Prognose zu verbessern, müssen die
Mundhöhlenkarzinome möglichst früh
diagnostiziert werden. Hausärzte und
Zahnärzte sollten die Mundhöhle regel-
mässig inspizieren und palpieren. Um die
Lebensqualität nach Tumorbehandlun-
gen zu verbessern, sollte ein für den indi-
viduellen Tumor optimales Therapie-
konzept erstellt werden. Dies sollte in
einem Tumorboard erfolgen, bestehend
aus erfahrenen Hals- und Kopfchirurgen,
Radio-Onkologen und medizinischen
Onkologen. ▲



Prof. Dr. med. Peter Zbären
Chefarzt
Klinik und Poliklinik für
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Hals- und Kopfchirurgie
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: peter.zbaeren@insel.ch

Quellen:

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*. 1997; 33: 1075–1107.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*. 1993; 54: 594–606.
3. Moller H. Changing incidence of cancer of the tongue, oral cavity, and pharynx in Denmark. *J Oral Pathol Med*. 1989; 18: 224–229.
4. Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C. Oral cancer in Scotland: changing incidence and mortality. *BMJ*. 1992; 305: 1121–1123.
5. International Agency for Research against Cancer. *Cancer in the European Union in 1990*. Lyon: IARC, 1996.
6. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol*. 2001; 37: 401–418.
7. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 122: 44–51.
8. Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955–1989. *Eur J Cancer*. 1994; 30A: 2096–2118.
9. Winn DM. Tobacco use and oral disease. *J Dent Educ*. 2001; 65: 306–312.
10. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*. 2001; 65: 328–339.
11. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Baron AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res*. 1990; 50: 6502–6507.
12. Zain RB, Gupta PC, Warnakulasuriya S, Shrestha P, Ikeda N, Axell T. Oral lesions associated with betel quid and tobacco chewing habits. *Oral Dis*. 1997 Sep; 3: 204–205.
13. Scully C. Viruses and oral squamous carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992; 28B: 57–59.
14. Firth NA. Marijuana use and oral cancer: a review. *Oral Oncol*. 1997; 33: 398–401.
15. Wengen DF. Marijuana and malignant tumors of the upper aerodigestive tract in young patients. On the risk assessment of marijuana. *Laryngorhinootologie*. 1993; 72: 264–267.
16. Silverman S Jr, Gorsky M, Kaugars GE. Leukoplakia, dysplasia, and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 82: 117.
17. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995; 79: 321–329.
18. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 1993; 22: 421–424.
19. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124: 951–962.
20. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope*. 1989; 99: 1267–1273.
21. Zbären P, Nuyens M, Caversaccio M, Stauffer E. Elective neck dissection for carcinomas of the oral cavity: occult metastases, neck recurrences, and adjuvant treatment of pathologically positive necks. *Am J Surg* 2006; 191: 756–760.
22. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically NO squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 99–102.
23. Nason RW, Sako K, et al.: Surgical management of squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg*. 1989; 158: 292–296.
24. Shaha AR, Spiro RH, et al.: Squamous carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg*. 1984; 148: 455–459.
25. Decroix Y, Ghossein NA. Experience of the Curie Institute in treatment of cancer of the mobile tongue: I. Treatment policies and result. *Cancer*. 1981; 47: 496–502.
26. O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue – would adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg*. 1986; 8: 401–408.
27. Ildstad ST, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the mobile tongue. Clinical behaviour and results of current therapeutic modalities. *Am J Surg* 1983; 145: 443–449.
28. Hagemann M, Zbären P. Das Plattenepithelkarzinom der Zunge beim jungen Patienten. *Otorhinolaryngol. Nova* 2002–03; 12: 295–299.
29. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: Rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 1994; 16: 107–111.