

1 Einleitung

In den letzten Jahren hat die Erkrankungsrate an Mundhöhlenkarzinomen deutlich zugenommen [188, 112, 194]. Die Inzidenz von Mundhöhlenkarzinomen in Deutschland beträgt entsprechend dem saarländischen Tumorregister von 1993 15.1/100.000 für männliche Einwohner und zeigt damit im Vergleich zu den Jahren 1978-1980 einen Zuwachs um den Faktor 2 [238]. Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Tumorstadien wurde mit 45 % angegeben [96, 158].

Die Zunahme des Risikos an Mundhöhlenkarzinomen zu erkranken, erfordert die Entwicklung einfacher und effektiver Behandlungsmethoden von fakultativ präkanzerösen Erkrankungen im Bereich der Mundhöhle. Die Wirksamkeit hängt erheblich von der frühzeitigen Erkennung und Behandlung dieser Läsionen ab. Präkanzerosen können, wenn sie rechtzeitig diagnostiziert werden, mit gutem Erfolg behandelt werden [24, 155, 173]. Eine Befundverschlechterung bzw. maligne Transformation kann dann rechtzeitig vermieden werden.

Jede sichtbare Veränderung der Haut und der Mundschleimhaut sowie tastbare Konsistenzveränderungen des subepithelialen Bindegewebes müssen dann als tumorverdächtig gelten, solange ein eindeutig gutartiger Befund nicht erhoben werden kann. Persistierende entzündliche Veränderungen, die mit flachen Erosionen oder Ulzerationen einhergehen, sind im Mundschleimhautbereich tumorverdächtig, wenn sie nicht innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn abheilen [67, 173].

Risikofaktoren der prämaligen und malignen Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich

Mit der menschlichen Tumorphathogenese werden u. a. folgende Viren in Verbindung gebracht: humane Papillomaviren (Mundhöhlenkarzinom aus einer Leukoplakie hervorgegangen [11, 83, 151, 162], Zervixkarzinom) Hepatitis-B-Virus (primäres Leberzellkarzinom), Epstein-Barr-Virus (Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinom), HIV-Virus (Haarleukoplakie, [190]), und Herpes simplex Virus (HSV-1) [47].

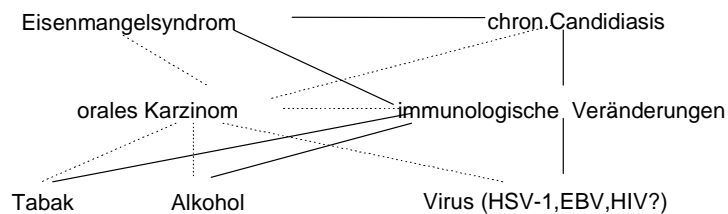
Sie stellen neben Alkohol, Tabakabusus, Rauchen und chronischen Entzündungszuständen [8, 140], die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Karzinomen im Mundbereich dar.

Die häufigsten Ursachen der wichtigsten Präkanzerosen der Mundschleimhaut in Europa, der sogenannten Leukoplakie [28, 29, 30, 31, 32, 141] sind: das Tabakrauchen und -kauen, der Alkoholabusus, die schlechte Mundhygiene, chronisch-mechanische Irritationen, wie scharfe Zahnkanten und Prothesenränder (mechanisch-irritative Leukoplakie) und Viren [15, 16, 17, 131]. Die Leukoplakie tritt bei Rauchern sechsmal häufiger als bei Nichtrauchern auf.

Weiterhin wird die Möglichkeit einer Virusgenese der Leukoplakie kontrovers diskutiert. Die Angabe zur prozentualen Häufigkeit des Nachweises von Virus-DNA bei Humanen Papillomaviren schwankt zwischen 14,8 und 80 % [206, 245].

Weitere prädisponierende Faktoren sind chronisch entzündliche Reizzustände, z. B. im Rahmen einer Candida-Mukositis [133, 190, 191, 213]. Diese kann beeinflusst werden durch:

- Schlechte Mundhygiene
- Lokale Reizfaktoren (Tragen von Zahnprothesen)
- Schleimhauterkrankungen
- Dentitio difficilis
- Resistenzschwäche infolge systemischer Erkrankungen (HIV-Infektion, Diabetes)
- Behandlung mit Zytostatika und Antibiotika breiten Spektrums
- Strahlentherapie



Quelle aus: Früherkennung von Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich 1991, Deutsche Krebshilfe e.V P.Reichart et al.

Abb. 1: Begünstigende Faktoren zur Entstehung von prämaligen und malignen Neubildungen im Kiefer-Gesichtsbereich.

Leukoplakien

Leukoplakien werden nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als “weiße, nicht abwischbare, keiner definierten Krankheit zuzuordnende Schleimhautareale” definiert [216, 269]. Sie gelten im Bereich der Mundhöhle als prämaligene Veränderungen und unterliegen je nach Dysplasiegrad einem erhöhten Risiko, später in Plattenepithelkarzinome überzugehen [14, 15, 58, 73, 85, 86, 87, 98, 138, 156, 210, 211, 217, 218, 219]. Die Rate der malignen Transformation wird in der Literatur mit Prozentzahlen zwischen 10 und mehr als 30 % angegeben. [109, 156, 269]. Es fällt auf, dass Patienten mit oralen Leukoplakien, die nicht rauchen, einem höheren Risiko der malignen Transformation unterliegen [225].

Die Leukoplakie hat verschiedene klinische Erscheinungsformen [170, 180, 182, 183]. Eine Abklärung der Leukoplakie durch eine Biopsie ist differentialdiagnostisch unabdingbar. Die Leukoplakien werden entsprechend der WHO nach klinischen und histologischen Parametern klassifiziert. Unterschieden wird zwischen einer homogenen Leukoplakie (Leukoplakia simplex) und einer inhomogenen Leukoplakie. Hinsichtlich der Oberflächenbeschaffenheit und Histologie ist die homogene Leukoplakie durch eine gleichmäßige, glatte, weißliche Oberfläche und

ein histologisches Bild mit Hyper- und Parakeratosen von der nicht homogenen Leukoplakie zu unterscheiden.

Die homogene Leukoplakie (Leukoplakia simplex) stellt mit 49 % aller Leukoplakien die häufigste Form dar [173]. Die Prognose einer homogenen Leukoplakie ist vergleichsweise günstig. Die Tendenz zu maligner Entartung steigert sich im zeitlichen Verlauf und wird wie oben beschrieben mit 3 % nach mehreren Jahren angegeben [35, 36, 173].

Die homogene Leukoplakie kann zu folgenden Komplikationen führen:

- a. Infektion mit *Candida albicans* (die eine maligne Transformation begünstigt)
- b. Übergang in eine verruköse Form
- c. Maligne Transformation

Die Oberfläche einer nicht homogenen Leukoplakie ist unregelmäßig erhaben, verrukös oder nodulär. Es finden sich histologisch Hyper- und Parakeratosen, neben Dysplasien der Epithelzellen und entzündliche Infiltrate in der Submukosa. Die Basalmembran ist im Gegensatz zum invasiven Karzinom intakt. Etwa 10 % der Leukoplakien sind steigend mit dem Dysplasiegrad mit *Candida*-Infektionen assoziiert [269].

Die Rate der malignen Transformation ist bei den anderen Formen, der Leukoplakia verrucosa (ca. 27 % aller Leukoplakien) und der Leukoplakia erosiva mit erosiven Befunden, deutlich höher. Für sie werden in der Literatur Werte zwischen 28 und 38 % bezüglich ihrer Entartung angegeben [173]. Wenn bereits eine Zellveränderung im Sinne eines Carcinoma in situ nachgewiesen werden kann, ist mit einer gehäuften Tendenz zum Übergang in ein invasives Karzinom auszugehen [35, 36, 37].

Wichtige Voraussetzungen für die erfolgreiche Behandlung von Leukoplakien sind die Vermeidung und die Beseitigung von Noxen und Risikofaktoren. Es wurde

berichtet, dass die Reduktion oder die Aufgabe des Tabakabus zur Regression der oralen Leukoplakien führt [86, 87, 196]. Auf der anderen Seite wurde aber auch über eine Rückbildung von Leukoplakien berichtet, obwohl sich die Patienten den Noxen (Tabakrauch) weiter aussetzten [226, 228].

Die chirurgische (oder laserchirurgische) Exzision (oder Vaporisation) ist das derzeit übliche Therapieverfahren [79, 99, 100, 101, 102, 103, 171, 215]. Alternativen sind die medikamentösen Therapien mit Vitamin A oder Retinoiden [62, 63, 207, 208, 209, 239, 240], Bleomycin [268] und Dimethylsulphoxid (DMSO)-Chemotherapie [21] oder die kryochirurgische Behandlung [4, 114, 204, 205].

Nach chirurgischer Exzision wurden in 10-35 % der Fälle Rezidive beobachtet [254, 100, 257]. Das Auftreten von Malignomen kann auch nach primärer chirurgischer Exzision (konventionell-operatives Vorgehen) nicht immer vermieden werden [45]. Nach kryochirurgischer Behandlung wurde über Rezidivraten von 13-30 % berichtet [4, 114, 114, 115]. Nach der Behandlung mit dem CO₂-Laser treten in 5,9-22 % der Fälle [69, 100, 101, 200, 201] Teil- oder Vollrezidive auf.

Alternativ wurden auch Behandlungen von Leukoplakien mit dem Er:YAG-Laser beschrieben [115, 116].

Leukoplakien können auch mit hochdosiertem systemisch verabreichtem Vitamin A behandelt werden. Hierbei sind jedoch nahezu toxische Dosen notwendig, die mit einer entsprechenden Häufigkeit von Nebenwirkungen, z. B. in Form einer Beeinträchtigung der Bauchspeicheldrüsenfunktion oder des Knochenstoffwechsels behaftet sind. Der Einsatz von Vitamin A und Retinoiden führt üblicherweise zu starken Nebenwirkungen, wie trockener Haut und Schleimhaut, Cheilitis, Hypertriglyceridämie und Konjunktivitis, die teilweise zum Behandlungsabbruch führen [109]. Nach der konservativ-medikamentösen Therapie der Leukoplakie mit Vitamin A und Vitamin-A-Derivaten wird eine Rezidivrate von 40 bis 55 % beschrieben [63].

Die chirurgischen oder medikamentösen Therapiemethoden sind nur begrenzt effizient. Dadurch werden die Einsatzmöglichkeiten der einzelnen Therapieformen begrenzt. Die generelle Problematik besteht in der hohen Rezidivrate. Daher sind lebenslange Kontrolluntersuchungen bei einem Patienten mit einer Restleukoplakie notwendig [28, 31].

Lichen ruber planus

Die von Wilson 1869 als Lichen planus und später von Kaposi in der deutschen Sprache als Lichen ruber planus genannte Hauterkrankung ist eine weitere Veränderung der Mundschleimhaut, die mit einer "weißen Läsion" einhergehen kann, jedoch von der Leukoplakie unterschieden werden muss.

Der Befall der Schleimhäute ist bis zu 75 % der Fälle bei einem kutanen Lichen ruber charakteristisch. Typisch für das klinische Bild sind netzartige Linien oder auch aneinander gereihte weiße Knötchen.

Diese als Wickham-Streifen bezeichneten Effloreszenzen sind pathognomonisch für die klinische Diagnose des oralen Lichen planus [97].

Das histologische Bild ist charakteristisch. Es finden sich typische Hyperkeratosen, Akanthosen und ein bandförmiges lymphozytäres Infiltrat. Bei der planen Form des oralen Lichen handelt es sich um keine eigentliche Präkanzerose. Die Schleimhautveränderungen des Lichen müssen, auch wenn die Patienten subjektiv beschwerdefrei sind, behandelt werden, da sie in eine erosive Form übergehen können [33, 164].

Die erosive Form des Lichen ist als fakultative Präkanzerose anzusehen. Das Entartungsrisiko beträgt ca. 1 % innerhalb von 5 Jahren [164]. Diese Form von Lichen planus ist gekennzeichnet durch mehr oder weniger ausgedehnte Erosionen oder flacher Ulzerationen, die mit Schmerzen einhergehen können. Der erosive Lichen verursacht unterschiedlich stark ausgeprägte Beschwerden, die zu einer Behinderung der Nahrungsaufnahme führen können. Eine ursächliche Therapie ist bisher nicht

bekannt. Eine symptomatische Behandlung erfolgt in Abhängigkeit vom Beschwerdebild. So lässt sich durch systemische oder lokale Kortikoidanwendung, z. B. mit Volon-A-Haftsalbe, die entzündliche Komponente reduzieren [149, 203].

Die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind nicht bekannt. Eine zytotoxische Reaktion CD4 positiver T-Lymphozyten gegen basale Keratinozyten wurde nachgewiesen [19, 261]. Vermutlich handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte immunologische Reaktion auf Allergene unterschiedlicher Natur, wie z. B. Virus-Antigene oder Medikamente, z. B. Beta-Blocker, Methyldopa und Penicillamin [274].

Der Verlauf ist unterschiedlich: Es gibt Spontanremissionen innerhalb eines Jahres, aber auch mehrjährige chronische Verläufe. Offenbar ist es auch nicht ungewöhnlich, dass sich der orale Lichen nach Stabilisierung des emotionalen Gleichgewichts von allein vollständig zurückbildet.

Die systemische Gabe von Retinoiden oder Griseofulvin in der Behandlung zeigte in klinischen Studien keine zufriedenstellenden Langzeitergebnisse [92, 160]. Ein anderer Ansatz zur Behandlung des oralen Lichen planus besteht in der lokalen Behandlung mit Ciclosporin-A-Mundspülungen [59, 149]. Ciclosporin A hemmt die Funktion und Proliferation des T-Lymphozyten. Nachteile dieser Mundspülungen liegen in den vergleichsweise hohen Behandlungskosten, der möglichen systemischen Aufnahme mit nachfolgender Immunsuppression und der durch den Alkoholgehalt bedingten Reizung der Mundschleimhaut [149].

Die Behandlung des oralen Lichen planus mit einer intraoralen PUVA-Therapie wurde aufgrund der erheblichen technischen Anforderungen inzwischen weitgehend nicht mehr durchgeführt. Die homogene Ausleuchtung vor allem großflächiger Areale in der Mundhöhle ist nur mit aufwendiger Technik zu erreichen. Daher waren oft längere Behandlungszeiträume und höhere kumulative Dosen erforderlich. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass eine langjährige PUVA-Therapie ebenfalls

kanzerogen wirken kann. Licht aus dem UVA-Bereich (320-400 nm) und UVB-Bereich (280-320nm) in Kombination mit systemisch verabreichten Psoralen wurde für die Behandlung des oralen Lichen planus verwendet [26, 203].

Nach chirurgischer Exzision wurde eine Rezidivrate von 35 % festgestellt [247].

Aphthöse Mundschleimhauterkrankungen

Die aphthösen Mundschleimhauterkrankungen lassen sich nach dem Erscheinungsbild und Verlauf folgendermaßen einteilen [164]:

Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)

Als chronisch rezidivierende, so genannte habituelle Aphthe, “rezidivierende benigne Aphthosis” (RBA) [104] bezeichnet man die rezidivierende benigne Aphthe, die als solitär oder mit multiplen Läsionen auftreten kann. Die chronisch-rezidivierenden Aphthen oder die rezidivierende benigne Aphthosis gehören zu den am häufigsten beobachteten Veränderungen der Mundschleimhaut. In der Literatur wird eine Häufigkeit des Krankheitsbildes zwischen 10 und 66 % in verschiedenen Bevölkerungsgruppen [12] aufgeführt. In einer umfangreichen skandinavischen epidemiologischen Studie wurde eine Prävalenz von 16,8 % bei Männern und 18,6 % bei Frauen festgestellt.

Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch eine sporadisch auftretende runde bis ovale grauweiß belegte Erosion, die von einem schmalen roten Rand umgeben ist und die sich aus einem flüchtigen Bläschen der Mundschleimhaut bilden kann. Meist leidet der Patient unter einem brennenden Schmerz. Es werden zwei Formen unterschieden:

- a) Minorform (Mikulitz) und
- b) Majorform (Sutton)

c) Infektiöse Aphthosen, Typus herpetiformis (Cooke) machen ca. 5 % aller RBA aus.

Als Minorform bezeichnet man die Aphthen mit einem Durchmesser von unter 5 mm. Die Minorform tritt bei über 80-90 % der Erkrankten auf.

Bei einem Durchmesser von 5-30 mm werden die Aphthen als Majorform bezeichnet. Die Majorform kommt mit 10 % wesentlich seltener vor.

Eine andere Variante sind infektiöse Aphthosen die ca. 5 % aller RBA ausmachen

Die infektiösen Aphthosen zeigen sich als multiple, oft nur stecknadelkopfgroße Herpes-ähnliche gruppierte Aphthen, manchmal auch in der hinteren Mundhöhle.

Die Ätiologie der rezidivierenden Aphthen ist nicht völlig geklärt; ein bakterieller Zusammenhang sowie eine hyperergische Kreuzreaktion auf Streptokokken- und Epithelantigene werden diskutiert [104]. Stress, Traumata, hormonelle Störungen und gewissen Nahrungsmitteln, wie z. B. Zitrusfrüchten, werden eine ätiologische und pathogenetische Bedeutung zugeordnet [27, 50, 187, 222].

Aphthen treten auch gehäuft während des Zahnwechsels auf, bei gastrointestinalen Erkrankungen und Vitaminmangelzuständen [163, 175, 176, 262, 270]. Es wurden molekularbiologisch (mittels PCR) vereinzelt Genomfragmente von Viren der Herpesgruppe (VZV, CMV) nachgewiesen [176, 243]. Gestörte Immunregulationen (Zunahme von T-Zellrezeptor- γ/δ -Zellen im peripheren Blut, Abnahme von CD8+-T-Zellen) wurden nachgewiesen [175, 181].

Die Therapie der chronisch-rezidivierenden Aphthen ist wegen der ungeklärten Pathogenese bis heute symptomatisch. Eine präventive Therapie der rezidivierenden Aphthen ist mit den bisher existierenden Verfahren nicht möglich. Viele lokal anzuwendende Mittel haben sich im Rahmen von klinischen Studien als wirksam erwiesen. Zur Anwendung kommen adstringierende Lösungen, antibakterielle Mittel, z. B. Chlorhexidin [41], Tetracyclin oder Corticosteroide [104, 164]. Bisher scheint es, als ob Spülungen mit Chlortetracyclin (Aureomycin) die beste Wirkung haben.

Die Prognose dieser rezidivierenden Aphthosen ist im Allgemeinen gut [104, 199].

Aphthen können ein schubweises Auftreten zeigen, das oft über viele Jahre oder sogar lebenslänglich anhält. Die Aphthen heilen meist innerhalb von 10 bis 12 Tagen spontan ab. Eine spontane Remission ist auch nach langjährigem Verlauf möglich. Ihre Krankheitsdauer kann von Individuum zu Individuum zwischen einigen Tagen bis zu einem Monat variieren. Der Heilungsverlauf bei der Majorform ist im Vergleich zu den kleinen Läsionen der Minorform oft protrahiert. Lokal können auch narbige Veränderungen zurückbleiben.

Die lokale Behandlung der infektiösen Aphthosen erfolgt mit Mundspülungen, wie Kamillosan oder Hexoral (Hexetidin 0,1 %), Tupfen mit Myrrhentinktur, Bepanthen oder Herviros Lösung (Aminoquinurid 0,5 % mit Tetracain 1 %). Zusätzlich kommen anästhesierende Lutschtabletten (z. B. Dorithricin oder Dolo-Dobendan), Salben (Dynexan Salbe) und lokale Kortikosteroide (Volon-A-Haftsalbe) zur Anwendung. Bei schweren Verläufen bzw. Komplikationen (Larynx-, Pharynx-, Ösophagusmitbeteiligung) ist der systemische Einsatz von Aciclovir (Zovirax®, 5 x 200-400 mg/Tag tagsüber oral oder 5 mg/kg KG 3 x/d i. v. über 5 Tage) zu erwägen.

M. Behcet (maligne Aphthosen unklarer Genese)

Die Behcet Erkrankung beginnt bei 50-75 % aller Erkrankten mit schmerzhaften rezidivierenden oralen Aphthen [175, 255]. Das Vollbild eines M. Behcet entwickelt sich im Laufe der Jahre als eine Multisymptomerkrankung, die sich an verschiedenen Organen bzw. Organsystemen in unterschiedlicher Ausprägung manifestieren kann. Dabei treten neben Augenveränderungen (Uveitis, Iritis, Retinitis), Genitalulzera, Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln) auf. Viren und Streptokokken [159] werden als auslösende Noxen angenommen. Eine genetische Prädisposition ist hier zu erwähnen. Die Prognose ist ungünstig.

Morbus Behcet verläuft als autohyperimmunogene Systemvaskulitis in ggf. lebensbedrohlichen Schüben mit Gefäßaffektionen viszeraler Organe und/oder des Zentral-

nervensystems. Leitbefund sind die im akuten Krankheitsschub auffallenden multiläsionalen Aphthen [104, 164].

Es besteht der Verdacht, dass der in Mitteleuropa am häufigsten auftretende M. Behcet in 15-50 % der rezidivierenden Aphthosen zugrunde liegen kann [164]. Bei einigen Patienten mit RBA geht die Erkrankung nach längerem Bestehen in einen M. Behcet über (ca. 16 %), sodass die Prognose einer benignen Aphthose nicht leicht zu stellen ist [164]. Wegen dieser Möglichkeit wurde bei M.-Behcet- Patienten eine systemische Behandlung als Prophylaxe empfohlen. Die meisten Medikamente, die hierfür infrage kommen, wie Thalidomid, Kortikosteroide, Colchicin und Azathioprin, sind zum Teil mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet.