

## Kapitel 29

# Entstehung, Behandlung und Prävention von Mundhöhlenkrebs

**Prof. Dr. rer. nat. Ruud H. Brakenhoff**

**Dr. rer. nat. Boudewijn J. M. Braakhuis**

Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Chirurgie,  
Medizinisches Zentrum, Freie Universität Amsterdam

*(nach einem Lehrfilm von R. Brakenhoff und B. Braakhuis für*

*© avc Vrije Universiteit, Vrije Universiteit Medical Center,*

*Amsterdam the Netherlands und FA Research Fund, USA, 2004)*

Mundhöhlenkrebs ist weltweit die fünfthäufigste Krebsart. Diese lebensbedrohlichen Tumoren entstehen in der Mundhöhle, im Rachenraum und am Kehlkopf. 95% der Tumoren gehören zum sogenannten „squamösen“ Typ, d. h. sie entstehen aus den oberflächlichen Schleimhautzellen. Als Behandlungsoptionen stehen Operation und Bestrahlung zur Verfügung, die häufig kombiniert angewandt werden. Neben kosmetischen Problemen kann die chirurgische Entfernung größerer Tumoren auch Sprach- und Schluckbeschwerden nach sich ziehen.

Das während der Operation entfernte Gewebe, welches aus Tumor und angrenzendem gesunden Gewebe besteht, wird durch den Pathologen genauer untersucht. Hierzu wird das Gewebe in Paraffin-Wachs eingeschlossen und in hauchdünne Scheibchen geschnitten, damit man die Art und die Ausbreitung des Tumors im Mikroskop beurteilen kann. Wenn der Pathologe in dem angrenzenden gesunden Gewebe noch einzelne Tumorzellen oder Tumorzellnester sieht, so muss auf jeden Fall zusätzlich bestrahlt werden, damit es möglichst nicht zu erneutem Tumorwachstum kommt.

Erst in den letzten Jahren hat man verstanden, warum es leider auch zum erneuten Tumorwachstum kommen kann, wenn im angrenzenden Gewebe überhaupt keine Tumorzellen festgestellt

wurden. Ursache hierfür ist die Art und Weise, in der sich die Schleimhautzellen erneuern. Haut (äußere Körperoberfläche) und Schleimhäute (innere Körperoberfläche) schützen unseren Körper vor dem Eindringen von toxischen Substanzen und Mikroorganismen. Unsere Schleimhäute sind wie ein Mosaik oder ein Patchwork aus Zellblöcken zusammengesetzt, die jeweils von einer einzigen Schleimhautstammzelle gebildet werden. Die Stammzellen sitzen unmittelbar über der Basalmembran, d. h. einer Trennschicht zwischen den oberflächlichen („Epithel“) und den bindegeweblichen Anteilen der Haut. Die Stammzellen bilden Tochterzellen, die sich während ihrer Wanderung zur Hautoberfläche weiter teilen und sich dabei immer mehr abflachen (daher spricht man auch von „Platten“-Epithel). Letztendlich werden die Zellen an der Oberfläche abgeschilfert. Der ganze Prozess der Haut- oder Schleimhautrenewerung dauert 2 bis 3 Tage.

Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen wie Zigarettenrauch oder Alkohol kann die DNA der Schleimhautzellen schädigen. Den gleichen Effekt können auch bestimmte Viren haben, vor allem Papillomaviren, die man schon lange als auslösende Faktoren für die Entstehung von Muttermundkrebs erkannt hat. Darüber hinaus sind einzelne Menschen besonders empfindlich gegen DNA-schädigende Substanzen. Zu diesen besonders empfindlichen Menschen gehören auch Patienten mit Fanconi-Anämie, bei denen man daher besonders engmaschige Vorsorgeuntersuchungen durchführen sollte.

Wenn die DNA einer Haut- oder Schleimhautstammzelle von einer krebserregenden Substanz oder einem krebserregenden Virus geschädigt wird, reagiert die Zelle normalerweise mit dem Versuch einer Reparatur des Schadens („DNA-Reparatur“). Leider kann es aber auch vorkommen, dass keine Reparatur erfolgt oder die Reparatur nicht erfolgreich ist. Dann werden alle Tochterzellen der geschädigten Stammzelle den gleichen Schaden aufweisen, also der gesamte aus der geschädigten Stammzelle abgeleitete Zellblock („patch“) wird genetisch verändert sein.

Bei längerfristigen oder wiederholten Expositionen gegenüber DNA-schädigenden Substanzen oder Viren kommt es zu einer

Anhäufung von DNA-Schäden in den Stammzellen, die letztlich zu einer irreversiblen Veränderung des genetischen Programms dieser Zellen in Richtung von unkontrolliertem Zellwachstum führen.

Dabei werden die benachbarten noch intakten Zellfelder von den genetisch veränderten Zellblöcken zur Seite gedrängt. Es entsteht ein relativ ausgedehnter Schleimhautbezirk, der aus potentiellen Tumorzellen besteht. Man nennt solche Bezirke auch „Präkanzerose“, also eine Vorstufe des eigentlichen Tumors.

Trotz ihrer seitlichen Ausbreitung sind die Felder mit genetisch veränderten Zellen noch keine definitiv bösartigen Tumoren, weil sie noch nicht in der Lage sind, in das tiefer liegende Bindegewebe einzudringen. Solche präkanzerösen Zellfelder können über Jahre hin bestehen bleiben. Erst in jüngster Zeit ist es mit Hilfe von Spezialtechniken gelungen, genetisch veränderte Zellen im Lichtmikroskop zu erkennen. Diese Methoden haben auch dazu geführt, dass man die bis zu 10 cm großen präkanzerösen Zellfelder diagnostizieren kann.

Die meisten Präkanzerosen können leider nicht durch einfache Inspektion der Schleimhäute erkannt werden. Verdächtig sind jedoch veränderte Schleimhautareale, die entweder als rötlich verfärbte Stellen („Erythroplakie“) oder als weißlich verfärbte Stellen („Leukoplakie“) bei der Mundhöhlenuntersuchung auffallen.

Aufgrund ihres Aussehens allein kann man jedoch nicht entscheiden, ob und wann solche verdächtigen Schleimhautstellen echte Tumoren werden. Man muss daher an solchen verdächtigen Stellen in jedem Fall eine Gewebeprobe (Biopsie) zur mikroskopischen Beurteilung entnehmen.

Unter dem Mikroskop untersucht der Pathologe die Gewebeprobe auf typische Veränderungen („Dysplasie“), die auf eine Umwandlung der normalen Schleimhaut in Tumorgewebe hinweisen. Die lichtmikroskopische Analyse allein kann jedoch keine definitive Antwort auf die Frage des Chirurgen geben, ob und inwieweit sich das untersuchte Gewebe bereits in Richtung auf einen bösartigen Tumor entwickelt hat. Hier besteht die

Hoffnung, dass das effektive Krebsrisiko zukünftig mit Hilfe molekulargenetischer Untersuchungen genauer abgeschätzt werden kann.

Werden die vorgeschädigten Hautstammzellen weiterer Schädigung ausgesetzt, so kann es letztlich zur Umwandlung in echte Tumorzellen kommen. Diese teilen sich sehr schnell, durchbrechen die Basalmembran und dringen in das Bindegewebe ein. Das wachsende Tumorgewebe bedroht die lebenswichtigen Organe im Hals- und Rachenraum sowie die Speiseröhre. Tumorzellen brechen in Lymph- und Blutgefäße ein und können so zu Metastasen im ganzen Körper führen.

Bei der chirurgischen Entfernung des Tumors werden oft nicht alle präkanzerösen Randbezirke mitentfernt, da diese Bezirke häufig viel ausgedehnter sind als der Tumor selbst und mit bloßem Auge nicht erkannt werden können. In den nicht entfernten präkanzerösen Bezirken können sich jederzeit wieder echte Tumoren bilden. Wenn so etwas innerhalb von 2 cm Entfernung vom eigentlichen Tumor und innerhalb von drei Jahren nach der Operation geschieht, spricht man von einem „lokalen“ Tumor-Rezidiv. Wenn ein Tumor außerhalb dieses Bereichs auftritt, so spricht man von einem erneuten „primären“ Tumor.

Die große klinische Bedeutung der präkanzerösen Felder, die den eigentlichen Tumor umgeben, wurde erst in den letzten Jahren erkannt. Die Entstehung von Tumor-Rezidiven in diesen Feldern wird wahrscheinlich durch weitere Expositionen gegenüber Schadstoffen beschleunigt. Deshalb sollten einmal operierte Patienten nicht rauchen und keinen Alkohol trinken.

Da man jetzt weiß, dass Mundhöhlentumoren auf der Grundlage von genetisch veränderten Schleimhautbezirken entstehen, ist die Entwicklung von Screening-Methoden zur Früherkennung mit Hilfe molekulargenetischer Methoden absehbar. Damit könnte auch das effektive Risiko einer Umwandlung der präkanzerösen Bezirke in echte Tumoren besser abgeschätzt werden.

An der Freien Universität Amsterdam werden umfangreiche Forschungsarbeiten zur Entdeckung solcher Präkanzerosen mit Hilfe von molekulargenetischen Methoden durchgeführt. Entsprechende klinische Studien haben zum Ziel, Hochrisiko-Patienten zu identifizieren. Die Abklärung von verdächtigen Schleimhautveränderungen, die rein visuell nicht eindeutig zu klassifizieren sind, erfordern multiple, leider auch schmerzhaftes Gewebsentnahmen (Schleimhautbiopsien). Um dieses Problem zu umgehen, wurden sogenannte Schleimhautbürsten entwickelt, mit deren Hilfe genügend Schleimhautzellen auf nahezu schmerzfreie Weise so häufig wie nötig für die Kontrolluntersuchungen gewonnen werden können.

Diese neuen Screening-Methoden können präkanzeröse Zellfelder entdecken und deren Lage innerhalb des Mund- und Rachenraumes genau feststellen. Derzeit wird intensiv an Möglichkeiten geforscht, solche potentiell gefährlichen Schleimhautareale auf gentechnischem Wege zu behandeln und zu entfernen. Entsprechende virale Vektoren werden bereits im Tierexperiment getestet. Es wird jedoch noch einige Jahre dauern, bevor diese Methoden auch am Menschen zum Einsatz kommen.

Die Früherkennung, engmaschige Überwachung und rechtzeitige Behandlung von präkanzerösen Schleimhautveränderungen wird hoffentlich zu einer Verringerung der Häufigkeit von fatalen Schleimhauttumoren führen und damit die Überlebensrate und die Lebensqualität von gefährdeten Menschen verbessern.

