

D. Mytilineos¹ · T. K. Hoffmann¹ · C. Brunner¹ · S. Weißinger² · P. Möller² · J. Doescher¹

¹ Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Subkutane „Perlschnur“ nach Neck-Dissection unter adjuvanter Radiatio

Anamnese

Wir berichten über einen 65-jährigen Patienten mit der Erstdiagnose eines HPV-positiven Oropharynxkarzinoms des linken Zungengrundes, pT2 pN1 cM0 (8. Ausgabe Staging Manual). Im Anschluss an eine transorale R0-Tumoresektion und eine bilaterale Neck-Dissection erfolgte eine adjuvante Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 60 Gy.

Befund

Unter laufender Strahlentherapie stellte sich der Patient mit neu aufgetretenen perlschnurartig angeordneten, knotigen Veränderungen des Subkutangewebes entlang der Neck-Dissection-Narben vor (Abb. 1). Die Läsionen waren auf beiden Seiten in regelmäßigen Abständen angeordnet und derb palpabel. Die Lokalisation und Formation der Hautveränderung wies am ehesten auf die Diagnose mehrerer Fadengranulome hin. Der sonstige HNO-Status zeigte einen regelrechten Befund nach Operation und Bestrahlung.

Diagnose

Im Rahmen des initialen Stagings wurde eine CT des Halses, Thorax und Abdomens durchgeführt. Die CT zeigte vergrößerte und verkalkte Lymphknoten rechts zervikal, abdominal, mediastinal und pulmonal mit hochgradigem Verdacht auf eine Sarkoidose. Mittels

Gamma-Interferon-Test konnte eine Tuberkulose ausgeschlossen werden. Die bei der Sarkoidose typischerweise erhöhten IL-2-Rezeptor- und ACE-Werte erwiesen sich als normwertig. Zusätzlich wurde eine Feinnadelaspirationszytologie einer der vergrößerten Lymphknoten zervikal rechts durchgeführt, welcher das histologische Bild einer granulomatösen Entzündung zeigte (Abb. 2).

Therapie und Verlauf

Im weiteren Verlauf verhielten sich die knotigen Hautveränderungen entlang der Neck-Dissection-Narbe größenregredient. Aufgrund eines größenproredienten Lymphknotens subklavikulär (Level VII) rechts wurde eine Exploration der entsprechenden Region durchgeführt. Der entsprechende pathologische Befund beschrieb eine epitheloidzellige Granulomatose mit dystrophen Kalzifikationen (Abb. 3). Immunhistologische Untersuchungen des Präparats zeigten eine Anreicherung von CD68-positiven Zellen (Abb. 4), was für eine kräftige Makrophageninfiltration spricht. Eine Tuberkulose wurde auf molekularer Ebene erneut ausgeschlossen. In diesem Zusammenhang wurde auch eine Hautbiopsie der knotigen Hautveränderung entlang der Neck-Dissection-Narbe gewonnen, welche sich als subepitheliale Fibrose und narbig-fibrotische Veränderung herausstellte.

Diskussion

Bei wachsenden Raumforderungen im Bestrahlungsgebiet wird meist eine bestrahlungsresistente Metastase vermutet. In diesem Fall konnte jedoch aufgrund der Lokalisation und Formation der knotigen Veränderungen am ehesten von der Bildung mehrerer Fadengranulome entlang der Neck-Dissection-Narbe ausgegangen werden. Fadengranulome entstehen aufgrund der zellulären Immunantwort von Makrophagen auf das Fremdmaterial [5]. Durch die ionisierende Gammastrahlung kann das Nahtmaterial degradiert werden [4, 7], wodurch Antigene entstehen, die zu einem Trigger und einer Angriffsfläche für



Abb. 1 ▲ Perlschnurartig angeordnete, knotige Veränderungen des Subkutangewebes entlang der Neck-Dissection-Narben rechts

das Immunsystem werden. Durch die ionisierende Gammastrahlung kann es zudem zu einem direkten Schaden der Fibroblasten und einer damit verbundenen Verringerung der Kollagenbildung und somit gestörten Wundheilung kommen [3]. In Anbetracht dessen ist am ehesten eine durch die Bestrahlung gesteigerte Immunreaktion des Patienten ursächlich für das Auftreten der Fadengranulome. Die gesteigerte Immunabwehr könnte zum einen durch eine generelle Aktivierung des Immunsystems durch die Bestrahlung bedingt sein, wodurch die Immunzellen des Patienten verstärkt auf das Fremdmaterial reagieren [2]. Zum anderen könnte die gesteigerte Reaktivität der Immunzellen auch durch eine Sarkoidose bedingt sein, da epitheloidzellige Granulome typisch für diese sind.

Die Pathogenese einer Sarkoidose ist bisher weitestgehend unklar. Es wird jedoch vermutet, dass es durch eine zelluläre Immunreaktion auf Fremdartige oder infektiöse Agenzien zur Entstehung von nichtverkäsenden Granulomen kommen kann. Darüber hinaus sollte auch eine zelluläre Reaktion auf Tumorantigene als Entstehungsgrund in Betracht gezogen werden [2].

Aufgrund der ebenfalls pulmonal und mediastinal vorhandenen vergrößerten Lymphknoten wäre diese Differenzialdiagnose durchaus möglich. Allerdings waren die sarkoidosespezifischen Laborparameter normwertig.

Als Differenzialdiagnose bezüglich der vergrößerten Lymphknoten zervikal und mediastinal müssen auch sarkoidähnliche Reaktionen in Betracht gezogen werden [1]. Hauptakteure dieser Reaktionen sind aktivierte Makrophagen, welche sich in Lymphknoten sammeln. Der Abbau der Tumorantigene durch die aktivierten Makrophagen verläuft frustriert, weshalb sie konfluieren und Riesenzellen bilden. Diese kommen v. a. in Abflussgebieten von malignen Tumoren vor und könnten potenzielle Marker für eine immunologisch induzierte Anti-Tumor-Reaktion darstellen [1]. Histopathologisch erscheinen diese Areale dann als epitheloide Granulome, die von denen einer Sarkoidose nicht zu unterscheiden sind [1].

Somit ist es abschließend unklar, ob die epitheloidzelligen Granulome durch die maligne Grunderkrankung und die Radiotherapie getriggert wurden oder ob die Entstehung einer Sarkoidose durch die maligne Erkrankung verursacht wurde [8, 9].

Herauszustellen ist jedoch, dass gerade bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und simultaner Sarkoidose eine intensivere Verlaufskontrolle erfolgen sollte, damit eine klare Unterscheidung von tatsächlichen Metastasen und Sarkoidgranulomen möglich ist, da dies im Krankheitsverlauf therapie-relevant ist und damit die Überlebenschancen des Patienten bestimmt. Aufgrund der erhöhten Abwehrbereitschaft von Immunzellen im Fall eines Granuloms infolge einer sarkoidähnlichen Reaktion wäre eine bessere Prognose der malignen Erkrankung denkbar [1]. Die Klassifizierung als sarkoidähnliche Reaktion könnte aufgrund des Fehlens der Expression von sarkoidosespezifischen Genen bzw. durch das Vorhandensein von tumorspezifischen Antigenen in den sarkoiden Granulomen erfolgen [9]. Entsprechende molekulare Analysen wurden jedoch in dem hier dargestellten Fall nicht durchgeführt und sind auch schwierig zu bewerten, da es bisher an einer einheitlich gültigen Klassifikation sarkoidähnlicher Reaktionen fehlt und sie somit schwer von einer Sarkoidose abgrenzbar sind [9]. Es wäre jedoch gerade im Fall von Tumorpatienten wünschenswert, solche molekularen Faktoren zu identifizieren, die zu einer tumorassoziierten sarkoidähnlichen Reaktion führen, da diese vermutlich hoch immunogen wirken und eventuell Ziele zukünftiger Immuntherapien darstellen könnten. Diese Vermutung wird durch einen Fallbericht in Bezug auf Melanome gestützt [6]. Hier wurde von einem Fall tumorassoziiert sarkoidähnlicher Reaktionen, die sich nach einer PD-1-Antikörper-(Nivolumab-)Immuntherapie eines metastasierten malignen Melanoms herausbildeten, berichtet. Die Autoren vermuten, dass die Nivolumabtherapie einen Boost der zellulären Immunität verursacht, wodurch sich sarkoidähnliche Granulome entwickelten, die mit einem ver-

D. Mytilineos · T. K. Hoffmann · C. Brunner · S. Weißinger · P. Möller · J. Doescher

Subkutane „Perlschnur“ nach Neck-Dissection unter adjuvanter Radiatio

Zusammenfassung

Es wird über einen Fall eines onkologischen Patienten mit Erstdiagnose eines Oropharynxkarzinoms berichtet. Nach Tumorresektion und Neck-Dissection beidseits erfolgte eine adjuvante Strahlentherapie, unter welcher perlschnurartige Granulome im Bereich der Neck-Dissection-Narbe auffielen. Bei zusätzlich bestehenden zervikalen und mediastinalen Granulomen lässt sich differenzialdiagnostisch an eine Sarkoidose oder an tumorassoziierte sarkoidähnliche Reaktionen, aber auch an Metastasen denken. Daher sollte v. a. bei onkologischen Patienten mit Granulombildung eine intensivere Nachsorge erfolgen.

Subcutaneous foreign body granuloma after neck dissection and adjuvant radiation

Abstract

This article presents an oncologic patient with oropharyngeal cancer. After surgery with bilateral neck dissection and adjuvant radiation, the patient developed foreign body granuloma in the area of neck dissection in addition to cervical and mediastinal granuloma. Possible differential diagnoses in this situation are sarcoidosis or tumor-derived sarcoid-like lesions, but also metastases. Therefore, intensified follow-up is particularly important for oncologic patients developing granulomas.

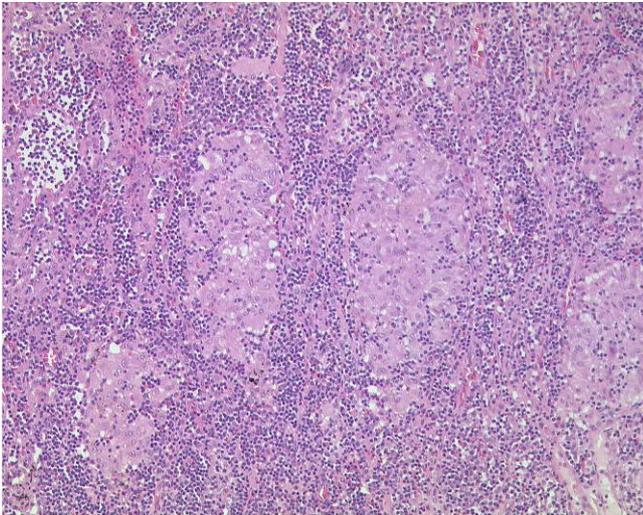


Abb. 2 ▲ HE-Färbung, epitheloidzellige Granulome

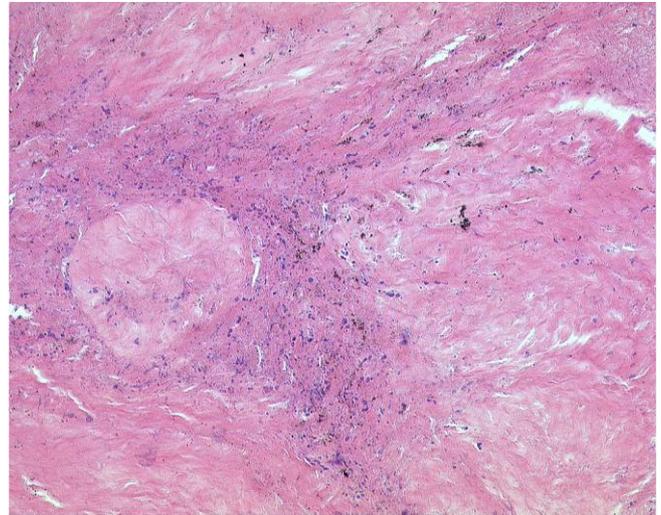


Abb. 3 ▲ Dystrophe Kalzifikationen (HE-Färbung)

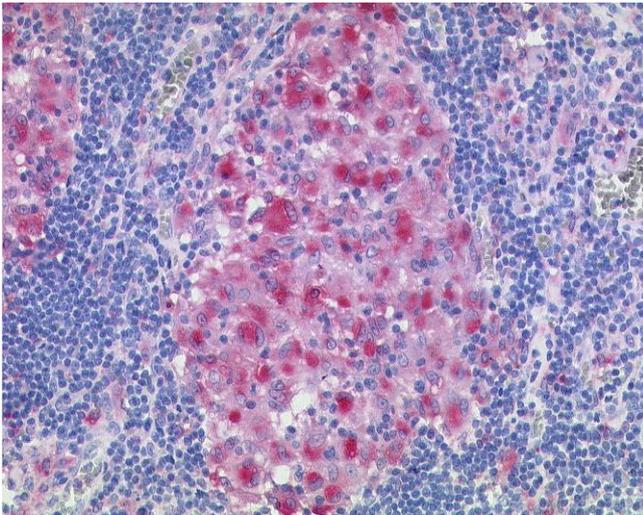


Abb. 4 ◀ CD68-Färbung, epitheloidzellige Granulome

besserten Therapieansprechen assoziiert sind [10].

Da der im vorliegenden Bericht beschriebene Patient jedoch keine Checkpointinhibitorthherapie erhielt, wäre es denkbar, dass hier ein stark immunogenes Tumorantigen zu einem solchen „Boost“ des Immunsystems geführt haben könnte.

Dieser Fall zeigt die Schwierigkeiten der Differenzierung zwischen sarkoidähnlichen Reaktionen und echten Granulomen einer Sarkoidose bei Patienten mit malignen Tumoren. Daher ist eine klare Klassifikation der sarkoidähnlichen Reaktion anhand spezifischer molekularer Marker erforderlich. Eine Identifikation dieser könnte nicht nur Aufschluss über die Prognose der Tumorpatienten geben,

sondern auch ein potenzielles Target für zukünftige Immuntherapien darstellen.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und simultaner Sarkoidose sollte eine intensivere Verlaufskontrolle erfolgen, damit eine klare Unterscheidung von tatsächlichen Metastasen und Granulomen möglich ist.
- Die Identifikation von molekularen Faktoren, welche zu einer tumorassoziierten sarkoidähnlichen Reaktion führen, ist erforderlich, da diese vermutlich hoch immunogen wirken und eventuell Ziele zukünftiger Immuntherapien darstellen könnten.

Korrespondenzadresse



D. Mytilineos

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm Ulm, Deutschland
daphne.mytilineos@uniklinik-ulm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Mytilineos, T.K. Hoffmann, C. Brunner, S. Weißinger, P. Möller und J. Doescher geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Literatur

1. Brincker H (1986) Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 13(3):147–156
2. Diethelm L, Olsson O, Strnad F, Vieten H, Zuppinger A (1970) *Handbuch der medizinischen Radiologie*. Springer, Ersterscheinung
3. Gieringer M, Gosepath J, Naim R (2011) Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects. *Oncol Rep* 26(2):299–307
4. Loo JSC, Ooi CP, Boey FYC (2005) Degradation of poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) and poly (L-lactide)(PLLA) by electron beam radiation. *Biomaterials* 26(12):1359–1367
5. Nomiya T, Teruyama K, Yamada S, Takahashi S, Saito M (2006) Unusual behavior of foreign body

- granuloma that grew rapidly in the radiation field during radiation therapy. *Radiat Med* 24(7):525–528
6. Ogawa T, Ishitsuka Y, Iwamoto, Koguchi-Yoshioka H, Tanaka R, Watanabe R, Fujisawa Y, Fujimoto M (2018) Programmed cell death 1 blockade-induced cutaneous sarcoid-like epithelioid granulomas in advanced melanoma: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14781>
 7. Orr JW, Kelly FJ, Roland PY, Blitzer PB (2004) Poly (L-lactide/glycolide) suture: the effect of acute radiation. *Gynecol Oncol* 92(1):57–58
 8. Pavic M, Debourdeau P, Vacelet V, Rousset H (2008) Sarcoidosis and sarcoid reactions in cancer. *Rev Med Interne* 29(1):39–45
 9. Tchernev G, Tana C, Schiavone C, Cardoso JC, Ananiev J, Wollina U (2017) Sarcoidosis vs. Sarcoid-like reactions: the two sides of the same coin? *Wien Med Wochenschr*. <https://doi.org/10.1007/s10354-014-0269-x>
 10. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerckel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, Chasen BA, Wargo JA, Prieto VG, Amaria RN, Curry JL (2018) Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: a marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer* 6(1):14