

Vorbereitung zur Facharztprüfung HNO

Folge 63

Redaktion

T. Eichhorn, Cottbus
M. Herzog, Cottbus
M. Neudert, Dresden
C. Offergeld, Freiburg
M. Plath, Heidelberg
J. Zenk, Augsburg

K. F. M. Thölken¹ · J. Zenk² · R. Thölken²

¹Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

²Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Prüfungssimulation

Fallschilderung: 79/w mit Hautveränderung der linken Wange mit UV-Belastung im Kindes- und Jugendalter

Ein 79-jährige Patientin stellte sich mit einer seit mehreren Wochen bestehenden Hautveränderung der linken Wange vor. Die Läsion ist größtenprogreredient, von Schmerzen wird nicht berichtet. Die Patientin war in ihrer Jugend in der Landwirtschaft tätig. Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung war im Bereich der linken Wangenregion eine **pigmentierte Hautveränderung** sichtbar. Die HNO-ärztliche Anamnese war unauffällig. Noch am Vorstellungstag wurde eine Probeexzision in Lokalanästhesie entnommen und zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt.

Befundmaterial

In **Abb. 1** ist die Hautveränderung der linken Wange dargestellt.

Prüfungsfragen

- Welche Verdachtsdiagnose haben Sie?
- Welche Differenzialdiagnosen kommen in Betracht?
- Welches sind die Risikofaktoren?
- Wie ist Ihr weiteres diagnostisches Vorgehen?
- Was sind Indikationen einer Sentinellymphknoten(SNL)-Biopsie?
- Wie groß muss der Sicherheitsabstand sein?
- Was muss für die Stadieneinteilung beachtet werden?
- Wann ist eine Schnittbildgebung erforderlich?
- Welche Therapieoptionen haben Sie?
- Gibt es Besonderheiten bei der chirurgischen Therapie?
- Wann kommt eine Lymphknotendisektion in Betracht?
- Besteht eine Indikation zur weiteren Veranlassung einer Mutationsanalyse?
- Wann bestehen Indikationen für eine adjuvante Therapie?
- Wie ist die Prognose?



Abb. 1 ▲ Klinischer Untersuchungsbefund

Welche Verdachtsdiagnose haben Sie?

Der vorliegende Fall beschreibt ein malignes Melanom (MM) der Haut an der linken Wange. Das MM ist i. d. R. ein aggressiv wachsender Tumor mit einer sehr hohen Metastasierungsrate. Mehr als 90% aller Sterbefälle bei Hauttumoren sind durch ein MM bedingt. Extrem wichtig sind daher die frühe Erkennung und eine schnelle Behandlung.

Welche Differenzialdiagnosen kommen in Betracht?

- Plattenepithelkarzinom,
- Basaliom,
- kutane Metastase anderer Tumoren, wie z. B. Mammakarzinom, Lungenkarzinom, kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom und Magenkarzinom,
- Angiosarkom,
- Kaposi-Sarkom,
- melanozytäre Nävi,
- seborrhoische Keratose.

Welches sind die Risikofaktoren?

Der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung eines MM ist eine rezidivierende **UV-Belastung** mit Sonnenbränden und hier v. a. die Exposition im Kindes- und Jugendalter.

Seltene kongenitale Erkrankungen wie das **atypische Nävus-syndrom** (100 oder mehr normal aussehende oder mindestens 5 auffällige und untypische Nävi), ein MM in der eigenen Vorgeschichte oder ein solcher Tumor bei Verwandten ersten Grades sind weitere Risikofaktoren. Zu den Risikofaktoren gehört auch der **Hauttyp**. Menschen mit heller Haut, die leicht zu Sonnenbränden und Sommersprossen neigen, sind einem größeren Risiko ausgesetzt.

Wie ist Ihr weiteres diagnostisches Vorgehen?

Eine exakte **Eigen- und Fremdanamnese** ist zunächst für die Diagnosestellung und die Erhebung der Risikofaktoren wichtig. Zur vollständigen klinischen Untersuchung gehören aus dermatologischer Sicht die komplette Inspektion der Haut, einschließlich der angrenzenden und sichtbaren Schleimhäute, z. B. der Mundhöhle, sowie die Palpation der Lymphabflussgebiete und Lymphknotenstationen. Die sichtbaren Läsionen werden nach der **ABCDE-Regel** beurteilt (Asymmetrie, Begrenzung, Farbe, Durchmesser > 6 mm, Entwicklung, d. h. Größenzunahme).

Ein nichtinvasives und einfaches Untersuchungsverfahren ist die **Dermatoskopie**, diese ermöglicht eine relativ verlässliche Diagnose aufgrund typischer Hautveränderungen.

Der nächste diagnostische Schritt wäre die **Exzisionsbiopsie**. Sie ist Voraussetzung zur histologischen Diagnosesicherung eines MM mit der Beurteilung des Gesamt Tumors am vollständigen Resektat. Wichtige histologische Kriterien sind hierbei die Beur-

teilung der Tiefe des Tumors und der Begrenzungen. Bei der ersten diagnostischen Exzisionsbiopsie wird zunächst ein lateraler Sicherheitsabstand von 1–3 mm empfohlen, zur Tiefe sollte bis ins Fettgewebe exzidiert werden. Eine Resektion der darunterliegenden Faszie bringt keine zusätzlichen Vorteile. In besonderen Situationen, z. B. bei großen, flächigen Tumoren im Gesicht oder in der akralen Haut, an denen eine primäre diagnostische Exzision schwierig ist, kann auch eine Probebiopsie durchgeführt werden. Diese ist auch in dem gezeigten Fall durch die HNO-Abteilung so erfolgt. Mehrere Untersuchungen zeigten, dass sich durch dieses Vorgehen keine Verschlechterung der Prognose für die Patienten ergibt. Die Histologie des präsentierten Falls ergab ein MM mit Tiefe von > 2 mm.

Zur **bildgebenden Diagnostik** eignen sich die Sonographie als günstige Untersuchungstechnik, die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) und ggf. die Magnetresonanztomographie (MRT).

In bestimmten Fällen ist es sinnvoll, eine **Mutationsanalyse** durchzuführen.

Wie groß muss der Sicherheitsabstand sein?

Bei einem diagnostizierten MM sollte leitliniengerecht unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit entsprechenden Sicherheitsabständen in Abhängigkeit vom **Breslow-Level** erfolgen, um lokale Rezidive des Tumors zu vermeiden. In dem vorliegenden Fall mit einer Tiefe von > 2 mm erfolgte eine komplette Exzision mit ausreichendem Sicherheitsabstand und eine zusätzliche Sentinellymphknoten(SLN)-Biopsie nach radioaktiver Markierung. Bei pT1 und pT2 mit Tumordicke von $\leq 1-2$ mm ist ein Sicherheitsabstand von 1 cm empfohlen. Bei pT3 und pT4 mit einer Tumordicke von 2,01 bis über 4,0 mm sollten es 2 cm sein. Bei zunehmender Tumordicke und geringerem lateralen Sicherheitsabstand nimmt das Risiko für das Auftreten von lokoregionalen Rezidiven zu.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Mindestabstände v. a. im Gesicht aufgrund der anatomischen Konstellation nicht immer eingehalten werden können. In diesem Fall gilt es, auch wegen der kosmetischen Resultate, Kompromisse einzugehen.

Was sind Indikationen einer Sentinellymphknoten(SNL)-Biopsie?

Um die regionale Ausbreitung zu überprüfen, wird eine SLN-Biopsie ab einer **Tumordicke von 1,0 mm** empfohlen. Bei **zusätzlichen Risikofaktoren** für eine lymphatische Metastasierung sollte diese auch bei **dünnere Primärtumoren** (0,75–1 mm) durchgeführt werden. Zu diesen Risikofaktoren gehören Ulzeration, erhöhte Mitoserate im Tumor und Patienten < 40 Jahre. Die Lymphdrainage inkl. der ersten 1–3 SLN können durch eine präoperative Lymphszintigraphie mit einem SPECT-Scan („single photon emission computed tomography“) markiert und intraoperativ mittels Gammasonde detektiert werden.

Tab. 1 Klassifikation gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC)				
AJCC-Stadium		T-Klassifikation	N-Klassifikation	M-Klassifikation
0		Tis	N0	M0
I	IA	T1a		
	IB	T1b		
		T2a		
II	IIA	T2b		
		T3a		
	IIB	T3b		
		T4a		
	IIC	T4b		
III	III	Jedes T, Tis	≥ N1	
	IIIB	T0	N1b/c	
IV		Jedes T	Jedes N	M1

Was muss für die Stadieneinteilung beachtet werden?

Die Klassifikation gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC; **Tab. 1**) beschreibt das Ausmaß der anatomischen Ausbreitung des MM. Die ausführliche TNM-Klassifikation würde den Rahmen der Ausführungen hier sprengen. Es wird hier auf die aktuell gängigen Leitlinien verwiesen.

Der Parameter der T-Klassifikation ist die **Tumordicke** nach Breslow. (T1: ≤ 1,0 mm; T2: 1,01–2,0 mm; T3: 2,01–4,0 mm; T4: > 4 mm). Seit 2009 findet neben **Ulzerationen** auch die **Mitoserate** Berücksichtigung als prognostischer Faktor bei Primärmelanomen mit einer Tiefe < 1 mm.

Wann ist eine Schnittbildgebung erforderlich?

Ab dem **Stadium IIC** wird eine weitere Ausbreitungsdiagnostik mittels Bildgebung empfohlen. Für die regionalen Lymphknoten (LK) stellt dabei die Sonographie eine günstige und jederzeit wiederholbare Untersuchungstechnik dar. Sonst hat sich gezeigt, dass die PET-CT den anderen Verfahren in der diagnostischen Genauigkeit überlegen ist. Für die Detektion von Hirnmetastasen liegt für die MRT die größte diagnostische Genauigkeit vor.

Besteht eine Indikation zur weiteren Veranlassung einer Mutationsanalyse?

Bei lokalen oder anderen Gründen der **Inoperabilität** bzw. ab dem Stadium der **LK-Metastasierung** ist es sinnvoll den Mutationsstatus für KIT (Tyrosinkinase), BRAF (B-Raf-Genfamilie) und NRAS (N-ras-Protoonkogen der Ras-Genfamilie) zu erheben.

Welche Therapieoptionen haben Sie?

Als therapeutische Möglichkeiten kommen folgende Ansätze in Frage:

- primär chirurgischer Eingriff,
- adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie,

- adjuvante Therapie mit Antikörper gegen PD-1 („programmed cell death protein 1“) oder mit einem Inhibitor von BRAF (B-Raf-Genfamilie) und MEK (mitogen aktivierte Proteinkinasekinase),
- medikamentöse Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpointinhibitortherapie,
- Chemotherapie.

Gibt es Besonderheiten bei der chirurgischen Therapie?

Die vollständige chirurgische Exzision im Gesunden (**R0**) ist die einzige kurative Behandlung des MM. Bei einer R1- oder R2-Situation im Bereich der Primärtumorregion ist auf jeden Fall eine Nachresektion anzustreben, wenn hierdurch eine R0-Situation erreichbar ist.

Merke

Die vollständige chirurgische Exzision im Gesunden (R0) ist die einzige kurative Behandlung des MM.

Wann kommt eine Lymphknotendissektion in Betracht?

Eine lymphogene Metastasierung ist mit einer Verschlechterung der Prognose verbunden. Zu unterscheiden sind Metastasierungswege des **Lymphabstromgebiets** (Satellitenmetastasen, In-transit-Metastasen, subkutane Metastasen) und LK-Metastasen auf dem Boden einer **Lymphgefäßinvasion**. Einzelne kutane bzw. subkutane Metastasen sollten vollständig chirurgisch reseziert werden.

Die häufigsten LK-Manifestationen metastasierender **Kopfhals-Melanome** sind die LK der Glandula parotis und die zervikalen LK.

Eine primäre elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie wird beim MM nicht empfohlen. Die therapeutische **Neck-Dissection** (ND) wird beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung (histologisch gesichert im SLN, LK-Ultraschall, CT, PET-CT) ohne Hinweis auf Fernmetastasen empfohlen. Bei Patienten mit einem Rezidiv in einem bereits operierten Lymphabflussgebiet ohne Fernmetastasen sollte chirurgisch nach Möglichkeit die Resektion von LK-Metastasen durchgeführt werden.

Cave

Eine primäre elektive (prophylaktische) Lymphadenektomie wird beim MM nicht empfohlen.

Bei Metastasen von MM der frontalen/parietalen Kopfhaut sowie **Schläfe**, seitlichem Stirnbereich oder **Wange** eignet sich die **laterale Parotidektomie** in Kombination mit einer modifizierten radikalen ND (Level II–III oder II–IV). Für Wange und seitlicher Stirnbereich sowie bei jedem Metastasenverdacht sollte der Level I miteinbezogen werden. Das Standardverfahren für die Ausräumung der Parotisregion ist die laterale Parotidektomie. Der tief liegende Anteil der Drüse enthält i. d. R. keine LK für die Drainage der Gesichts- und Kopfhaut.

Für MM im **Kinn- und Halsbereich** ist die laterale Parotidektomie meist nicht erforderlich, und die **modifizierte radikale ND Level I–IV** stellt die Therapie der Wahl dar.

Wann bestehen Indikationen für eine adjuvante Therapie?

Bei Patienten im Stadium III/IV ist eine **adjuvante Therapie** mit einem Anti-PD-1-Antikörper oder mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor (bei einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation) indiziert. Seit Juli 2022 besteht die Zulassung des PD-1-Inhibitors **Pembrolizumab** zur adjuvanten Behandlung des MM in den Tumorstadien II B und IIC nach vollständiger Resektion.

Die medikamentöse Therapie der Wahl im Stadium IV bei BRAF-V600-Mutation ist eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpointinhibitorthherapie: PD-1-Monotherapie oder PD-1- plus CTLA4-Antikörpertherapie („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“).

Falls diese aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage kommen, kann eine **Chemotherapie** angeboten werden. Das mediane Gesamtüberleben wird jedoch hierdurch nicht signifikant verlängert.

Bei inoperablen R1- oder R2-resezierten Primärtumoren kann eine Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle eingesetzt werden. Die lokale Radiotherapie kann auch bei Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle (Hautmetastasen, Knochenmetastasen, Gehirn) eingesetzt werden. Die **adjuvante Radiotherapie** nach Lymphadenektomie ist bei 3 befallenen LK, Kapseldurchbruch, LK-Metastase über 3 cm Durchmesser und/oder bei einem lymphogenen Rezidiv indiziert. Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebiets auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt.

Wie ist die Prognose?

Der überwiegende Typ des MM ist das **oberflächlich streuende Melanom**. Dieses ist mit einer **günstigen Prognose** verbunden. Andere Formen, insbesondere das noduläre und das amelanotische Melanom, haben eine wesentlich ungünstigere Prognose. Derzeit liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit MM der Haut in Deutschland bei 95% und für Männer bei 93%. Diese sehr guten Werte haben sich erst durch den erfolgreichen Einsatz der Immuntherapie so entwickelt.

Schlüsselwörter. Malignes Melanom · Sentinellymphknotenbiopsie · Neck-Dissection · Bildgebung · Chirurgischer Eingriff

Korrespondenzadresse



R. Thölken

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie,
Universitätsklinikum Augsburg
Sauerbruchstraße 6, 86179 Augsburg, Deutschland
rubens.thoelken@uk-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K.F.M. Thölken, J. Zenk und R. Thölken geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Checkliste der erwarteten Antworten

Infobox

Liebe Leserin, lieber Leser,
diese Checkliste soll Ihnen in der Prüfung zur Orientierung dienen, ob der Prüfling das zu erwartende Wissen parat hat.

Welche Verdachtsdiagnose haben Sie?

- Malignes Melanom (MM)

Welche Differenzialdiagnosen kommen in Betracht?

- Plattenepithelkarzinom
- Basaliom
- Kutane Metastase anderer Tumoren, wie z. B. Mammakarzinom, Lungenkarzinom, kolorektales Karzinom, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom und Magenkarzinom
- Angiosarkom
- Kaposi-Sarkom
- Melanozytäre Nävi
- Seborrhoische Keratose

Welche sind die Risikofaktoren?

- Wiederkehrende UV-Belastung mit Sonnenbränden, Sonnenbestrahlung im Kindes- und Jugendalter von besonderer Bedeutung
- Atypisches Nävusyndrom
- MM in der eigenen Vorgeschichte oder bei Verwandten ersten Grades
- Heller Hauttyp

Wie ist Ihr weiteres diagnostisches Vorgehen?

- Anamnese und Familienanamnese – Risikofaktoren
- Körperliche Untersuchung (ABCDE-Regel, also Asymmetrie, Begrenzung, Farbe, Durchmesser > 6 mm, Entwicklung, d. h. Größenzunahme) und Dermatoskopie
- Exzisionsbiopsie
- Bildgebung
- Mutationsanalyse

Was sind Indikationen einer Sentinellymphknoten(SNL)-Biopsie?

- Falls kein Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung:
 - MM mit einer Dicke von ≥ 1 mm
 - Beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren auch ab einer Dicke von 0,75 mm

Wie groß muss der Sicherheitsabstand sein?

- Tumordicke nach Breslow $\leq 1-2$ mm: 1 cm
- Tumordicke nach Breslow $\leq 2,01$ bis $> 4,0$ mm: 2 cm

Was muss für die Stadieneinteilung beachtet werden?

- Histologisches Staging mit Tumordicke nach Breslow und Ulzeration
- Nachweis von Mikrometastasen im Sentinellymphknoten (SNL) → signifikant schlechtere Prognose.
- Nachweis von Makrometastasen
- Hautmetastasen:
 - Satellitenmetastasen in einer Entfernung von weniger als 2 cm
 - In-transit-Metastasen
- Fernmetastasierung

Wann ist eine Schnittbildgebung erforderlich?

- Schnittbildgebende Verfahren Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium IIC des MM
- Für regionale Lymphknoten(LK) Sonographie, sonst Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)
- Für die Detektion von Hirnmetastasen eines MM für Magnetresonanztomographie (MRT) größte diagnostische Genauigkeit

Welche Therapieoptionen haben Sie?

- Primär chirurgisch
- Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie
- Adjuvante Therapie mit Anti-PD-1-Antikörper oder mit BRAF- und MEK-Inhibitor
- Medikamentöse Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpointinhibitortherapie
- Chemotherapie

Gibt es Besonderheiten bei der chirurgischen Therapie?

- Vollständige chirurgische Exzision im Gesunden (R0)
- Bei R1- oder R2-Situation des Primarius Nachresektion, wenn R0-Situation erreichbar

Wann kommt eine Lymphknotendissektion in Betracht?

- Nachweis lymphogener Metastasierung (histologische Sicherung im SNL, LK-Sonographie, Computertomographie [CT], Positronenemissionstomographie-Computertomographie [PET-CT]) ohne Hinweis auf Fernmetastasen (Stadium IIIB und IIIC).
- Patienten mit LK-Rezidiv ohne Hinweis auf Fernmetastasen
- Metastasendurchmesser > 1 mm → Angebot komplettierender Neck-Dissection (ND)

Besteht eine Indikation zur weiteren Veranlassung einer Mutationsanalyse?

- Bei lokalen oder anderen Gründen der Inoperabilität bzw. ab dem Stadium der LK-Metastasierung Erhebung des Mutationsstatus für KIT, BRAF und NRAS sinnvoll

Wann bestehen Indikationen für eine adjuvante Therapie?

- Patienten im Stadium III/IV ist der Anti-PD-1-Antikörper oder BRAF- und MEK-Inhibitor (bei einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation)
- Inoperable R1- oder R2-resezierte Primärtumoren
→ Radiotherapie mit dem Ziel der lokalen Kontrolle
- Lokale Radiotherapie bei Metastasen mit dem Ziel der lokalen Tumorkontrolle
- Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie
 - 3 befallene Lymphknoten(LK)
 - Kapseldurchbruch
 - LK-Metastase > 3 cm
 - Lymphogenes Rezidiv

Wie ist die Prognose?

- Oberflächlich streuendes Melanom: günstige Prognose
- Andere Formen, v. a. das noduläre und das amelanotische Melanom: wesentlich ungünstigere Prognose
- 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit MM 95 %, für Männer mit MM 93 %