

Behandlung peripherer Nervenscheidentumoren – Indikation und OP-Techniken

1. Benigne Nervenscheidentumoren PNST

2. Maligne Nervenscheidentumoren MPNST

3. Exkurs Neurofibromatosen/ Schwannomatose

1. Benigne Nervenscheidentumoren PNST.....	1
2. Maligne Nervenscheidentumoren MPNST.....	1
3. Exkurs Neurofibromatosen/ Schwannomatose	1
1. Benigne peripherer Nervenscheidentumoren BPNST.....	2
Schwannome (Synonym: Neurinom/ Neurilemmom).....	2
Epidemiologie	2
Pathologie.....	2
Klinik.....	3
Diagnostik	3
Operative Technik.....	3
Nachbehandlung.....	4
Ergebnisse und Rezidive	4
Neurofibrome	4
Epidemiologie	4
Pathologie.....	4
Klinik.....	5
Diagnostik	5
Operative Technik.....	5
Nachbehandlung.....	5
2. Maligne periphere Nervenscheidentumoren MPNST	5
Epidemiologie	6
Pathologie.....	6
Klinik.....	6
Diagnostik	6
Behandlung.....	7
Ergebnisse	8
3. Exkurs Neurofibromatosen/ Schwannomatose	8
Neurofibromatose Typ 1 (NF1; M. Recklinghausen)	8
Neurofibromatose Typ 2 (NF2).....	8
Schwannomatose.....	9
Literaturverzeichnis.....	11

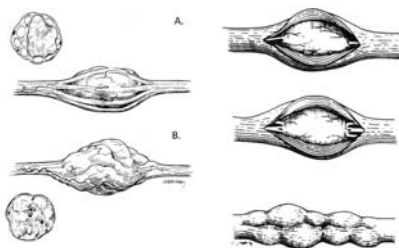
1. Benigne peripherer Nervenscheidentumoren BPNST

Die beiden häufigsten gutartigen Tumorformen sind die Schwannome und die Neurofibrome. Zusammen stellen sie ca. 10% aller Weichteiltumoren dar. Patienten mit einer Neurofibromatose haben nahezu immer solche Tumoren.

Als führendes klinisches Merkmal bemerken die Patienten eine verschiebbare Masse. Sensomotorische Defizite treten eher selten auf. Neben der Anamnese und Klinik sind vor allem MRT und Neurosonographie diagnostisch wegweisend.

Das operative Ziel sollte in beiden Fällen jedoch eine funktionserhaltende vollständige mikrochirurgische Enukleation des Tumors sein.

Die folgende Graphik verdeutlicht die schematischen Unterschiede zwischen einem Schwannom, einem Neurofibrom und einem plexiformen Neurofibrom.



aus:

David G. Kline, Alan R. Hudson, Daniel H. Kim

Atlas of Peripheral Nerve Surgery

Saunders (W.B.) Co Ltd

2000

Schwannome (Synonym: Neurinom/ Neurilemmom)

Epidemiologie

Sporadische Schwannome treten mit einer Inzidenz von 2:100.000 auf und stellen etwa 5% aller Weichteiltumoren (Sandberg & Stone, 2008). Bei Patienten mit Neurofibromatose 1 oder 2 sowie mit Schwannomatose finden sich nahezu zu bei 100 % solche Tumoren (Korf, 2000).

Pathologie

Schwannome gehen in der Regel von einem Faszikel aus, der im Laufe der Zeit seine Funktion verliert. Er zieht in den Tumor hinein und wieder hinaus. Bei der OP ist dies eine wichtige Leitstruktur (s. Abb. 1).

Histologisch bestehen sie aus Schwann-Zell-artig differenzierten Zellen, die S100-exprimieren. Die länglichen Kerne sind oft palisadenartig angeordnet. Beim Antoni-A-Muster färbt das Zytoplasma schwach eosinophil an. Kernfreie Zonen werden als Verocay-Körper bezeichnet. Beim Antoni-B-Typ imponiert das Zytoplasma eher hell und weniger ausgeprägten Zellfortsätzen.

Die Tumoren bilden eine Kapsel und wachsen vor allem verdrängend. Als benigne Tumoren sind Mitoserate und Ki67-Labeling-Index niedrig. Sie werden dem WHO-Grad I und dem ICD-O-Code 9560/0 zugeordnet.

Neben den klassischen Formen gibt es Subtypen wie das „ancient schwannoma“, das zelluläre, das plexiforme oder das melanotische Schwannom.

Klinik

In den allermeisten Fällen bemerken die Patienten eine verschiebbliche Masse, die gut quer- aber nur schlecht längsverschieblich ist. Selten werden die Tumoren durch Ausfallserscheinungen symptomatisch. Das Hoffmann-Tinel-Zeichen ist in der Regel positiv.

Diagnostik

Neben der Anamnese und Klinik spielen die MRT und die Neurosonografie die entscheidende Rolle in der Diagnostik. Meist zeigt sich ein glatt begrenzter homogener Kontrastmittel aufnehmender intraneuraler Prozess. Zum Teil und je nach Untersuchungsqualität kann der tumortragende Faszikel identifiziert werden.

Operative Technik

Das Ziel einer Schwannomentfernung muss die funktionserhaltende vollständige Eukleation sein. Hierzu sind folgende mikrochirurgische Schritte unter Verwendung der Elektrostimulation bzw. unter intra-OP Monitoring hilfreich.

Zunächst wird der betroffene Nerv dargestellt und extraneural präpariert, bis er im Gesunden proximal und distal der Läsion freiliegt.

Nach Überprüfung mit der Stimulation wird das Epineurium nun an einer faszikelfreien nicht funktionellen Stelle in Längsrichtung so eröffnet. Nun kann proximal und distal der Tumorphase aufgesucht und der ein- bzw. austretende tumortragende Faszikel dargestellt. Dadurch wird vermieden, dass intakte Faszikel beschädigt werden. Von hier aus kann nun die Tumorkapsel eröffnet und der Tumor nun sukzessive herausgeschält werden (s. Abb 2a-c). Meist blutet es relativ wenig, wenn die extratumorale Präparation berücksichtigt wird.

Wichtig: Die Tumorkapsel enthält oft funktionierende Faszikel und sollte daher nicht reseziert werden.

Die tumortragenden Faszikel sollten mit wenigen Millimetern Abstand zum Tumor nach Koagulation scharf abgesetzt werden. Auf ausgedehnte Blutstillung in der Tumorkapsel sollte aus o.g. Gründen verzichtet werden.

Nachbehandlung

Wir empfehlen eine elastische Wickelung und den Verzicht auf eine Redondrainage. Die Patienten können direkt mobilisiert werden.

Als Kontrollintervall eignen sich 3 Monate, hier sollte eine bildgebende Kontrolle erfolgen, auch um einen Ausgangsbefund zu haben.

Ergebnisse und Rezidive

In den allermeisten Fällen kann der Tumor ohne Funktionsverlust entfernt werden

Die Rezidivrate ist bei Beachtung o.g. Maßnahmen sehr gering und wird in großen Serien mit 0,9% angegeben (Kim, Murovic, Tiel, Moes, & Kline, 2005; Knight, Birch, & Pringle, 2007). Allerdings gelten bei einer Rezidiv-OP erschwerte Bedingungen und das Risiko einer Verletzung gesunder Strukturen ist deutlich höher.

Neurofibrome

Epidemiologie

5% aller Weichteiltumoren sind Neurofibrome, wobei NF-Patienten nahezu alle solche Tumoren aufweisen.

Im Gegensatz zu den Schwannomen gehen die Neurofibrome nicht nur von einem tumortragendem Faszikel aus (s. Abb. 1). Auch sind die befallenen Faszikel nicht zwingend funktionslos. Der erhöhte Aufwand für die OP leitet sich direkt daraus ab.

Dennoch ist auch hier das Ziel, den Tumor funktionserhaltend zu enukleieren.

Pathologie

Neben Schwann-Zell-artigen, S100-immunreaktive Zellelemente mit länglichen bis ovalären Kernen erkennt man zusätzlich fibroblastenartige Zellen mit verzweigten Fortsätzen, sowie den Perineuralzellen bzw. dendritischen Zellen ähnliche Komponenten. Dazwischen liegt oft

reichlich mukoide und kollagenfaserige Extrazellulärmatrix. Neurofibrome können das Endoneurium infiltrieren.

Als Sonderform und wegen seiner Bedeutung bei der Entstehung maligner Nervenscheidentumoren sei das plexiforme Neurofibrom erwähnt. Hier sind multiple benachbarte Nervenfaszikel gleichzeitig betroffen (s. Abb. 1).

Klinik

Die Symptome sind nahezu identisch wie bei den Schwannomen (palpable querverschiebliche Masse, positives Hoffmann-Tinel-Zeichen, eher selten sensomot. Ausfälle), sodass eine klinische Unterscheidung nicht möglich ist. Bei NF-Patienten jedoch sind öfter bereits sensomotorische Ausfälle zu verzeichnen.

Plexiforme Neurofibrome gehen häufiger mit Ausfällen einher.

Diagnostik

Auch hier sind MRT und Neurosonografie die Methoden der Wahl. Eine eindeutige Unterscheidung zum Schwannom lassen beide jedoch nicht zu. Neurofibrome sind eher etwas inhomogener im KM-Aufnahmeverhalten und etwas weniger regelmäßig konfiguriert.

Operative Technik

Hier gelten die gleichen Prinzipien und Voraussetzungen wie bei den Schwannomen. Um eine Zuordnung treffen zu können, ist es hier umso wichtiger, die Faszikel vom Tumorpole bzw. aus dem Gesunden heraus darzustellen. Meist lässt sich keine so klare Präparierschicht darstellen wie bei den Schwannomen, sodass die ständige Kontrolle der Funktion mit der Elektrostimulation essentiell ist.

Nachbehandlung

Wir empfehlen eine elastische Wickelung und den Verzicht auf eine Redondrainage. Die Patienten können direkt mobilisiert werden.

Als Kontrollintervall eignen sich 3 Monate, hier sollte eine bildgebende Kontrolle erfolgen, auch um einen Ausgangsbefund zu haben.

2. Maligne periphere Nervenscheidentumoren MPNST

Diese Tumorentität verlangt eine individuelle und eng mit dem Patienten abgestimmte Herangehensweise, da zwischen Radikalität der Resektion und Funktionserhalt abgewogen werden muss.

Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 0,001% bei sporadischem Auftreten und bis zu 10% bei Patienten mit einer Neurofibromatose Typ 1 (Korf, 2000). Neben dem aggressiven lokalen Wachstum neigen sie zur Metastasierung.

Pathologie

Oft entstehen MPNST aus benignen Vorläufertumoren, meist Neurofibrome. Die Diagnose MPNST wird bereits ab WHO °II gestellt.

Sie sind oft gemischte Tumoren mit noch gutartigen Anteilen (s. Problematik der Nadelbiopsie). Mit fortschreitender Entdifferenzierung und dem Auftreten von Nekrosen werden die Tumoren entsprechend der WHO höhergradig eingestuft. Sie wachsen infiltrierend endo,- peri- und epineural und in das umgebende Gewebe ein. Oft zeigt sich eine Pseudokapsel.

Typisch sind epitheloide Zellen, aber auch perineuriale, myogene, glanduläre und epitheliale Differenzierungen kommen vor.

S-100 wird eher schwach exprimiert, die Proliferationsindices sind erhöht.

Klinik

Das wichtigste klinische Merkmal neben der tastbaren schnell wachsenden Masse ist das Auftreten von Ruheschmerzen (Sughrue, Levine, & Barbaro, 2008). Auf Grund des invasiven Wachstums sind rasch progrediente sensomotorische Ausfälle höchstgradig verdächtig für MPNST.

Diagnostik

Bildgebend lässt weder MRT noch PET-CT (hier v.a. die FDG-PET) oder die Neurosonographie eine eindeutige Differenzierung in benigne bzw. maligne zu. Alle Modalitäten sind jedoch unverzichtbar und sinnvoll, um zum einen die genaue Ausdehnung/ Lagebeziehung und zum anderen eine Aussage zum Vorliegen von Metastasen zu ermöglichen.

Raumforderungen >5cm mit inhomogener KM-Aufnahme sowie unscharfer Begrenzung sind suspekt aber nicht beweisend.

Eine Nadelbiopsie ist wegen der Gefahr der Verletzung funktionierender Anteile, des Risikos falsch negativer Ergebnisse bei inhomogenem Tumor (Biopsie eines benignen Anteils) und der Tumorverschleppung nicht empfehlenswert

Therapeutisch reicht das Spektrum von der rein onkologisch-radiologischen Behandlung über die Biopsie bis hin zur en-bloc-Resektion oder als Maximalvariante der Amputation. Im Gegensatz zur Chemotherapie, deren Wirkung umstritten ist, hat sich eine postoperative Radiatio zur lokalen Tumorkontrolle bewährt. Trotz aller Bemühungen bleibt die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50% sehr schlecht (Porter et al., 2009).

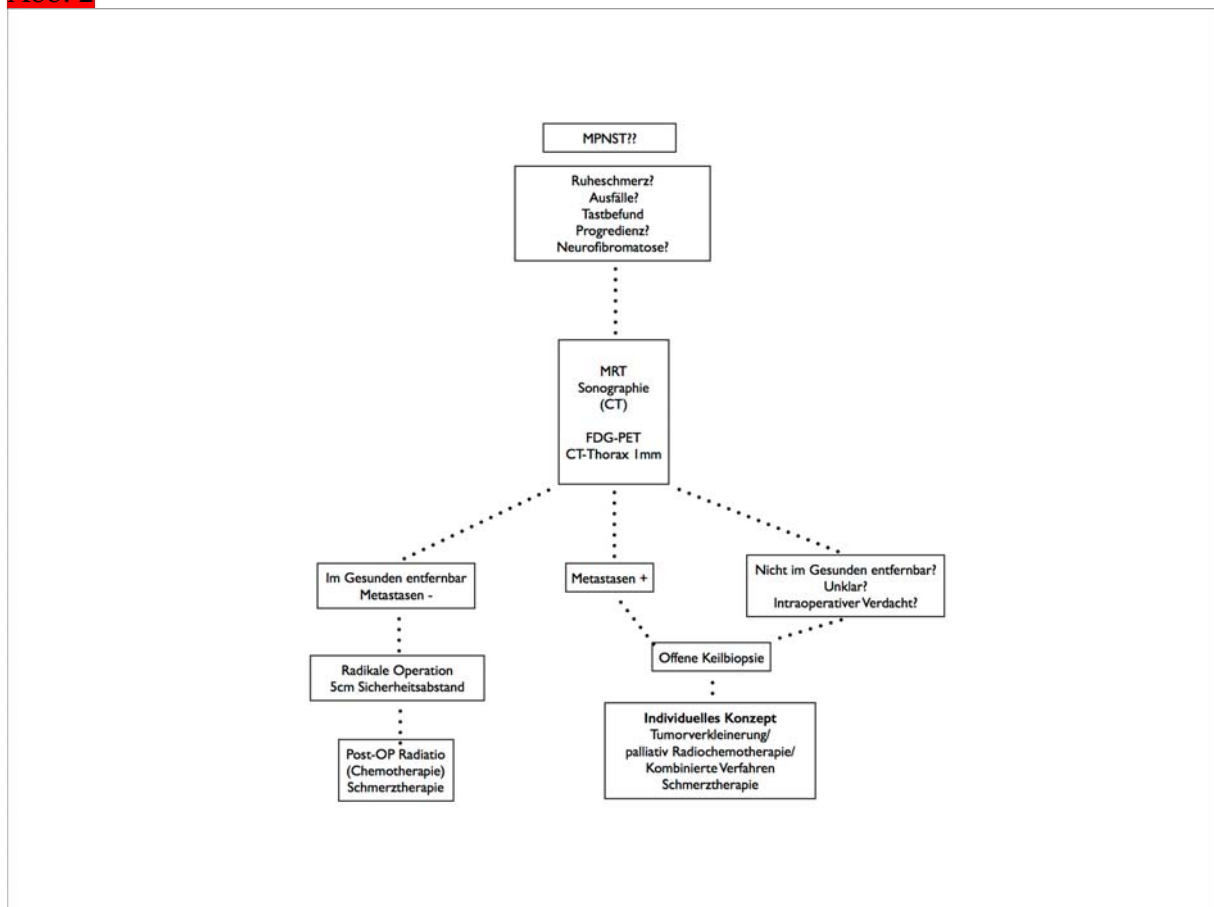
Behandlung

Wie erwähnt ist die Therapie der MPNST ein sehr individuelle Angelegenheit, da eine kurative bzw. radikale OP mit massiven Funktionsausfällen einhergeht, v.a. wenn Hauptstämme betroffen sind oder gar die Plexus.

Die Rolle der prä- und intraoperativen Bestrahlung bzw. Chemotherapie ist umstritten. Als effektivstes Mittel ist die radikale OP nach wie vor Gold-Standard. Eine post-OP Radiatio bewirkt eine lokale Tumorkontrolle, hat jedoch keinen Einfluss auf systemische Metastasen (Sasamori et al., 2012; Zehou et al., 2013).

Das folgende Schema zeigt ein mögliches Vorgehen auf.

Abb. 2



Ergebnisse

Die Prognose bei MPNST ist schlecht. Die 5-Jahresüberlebensraten liegt je nach Literaturquelle zwischen 39 und 60%.

(Porter et al., 2009)

Das aggressive Wachstum und die hohe Metastasierungsrate sind nur schlecht unter Kontrolle zu bringen. Die höchste Beeinträchtigung der Lebensqualität die neuropathischen Schmerzen, die auf Grund des infiltrativen Wachstums entstehen. Eine suffiziente Schmerztherapie ist daher unerlässlich.

3. Exkurs Neurofibromatosen/ Schwannomatose

Neurofibromatose Typ 1 (NF1; M. Recklinghausen)

Als eine der häufigsten autosomal-dominant vererbten Erkrankungen tritt die NF1 mit einer Inzidenz von 1:3000 auf. Zu Grunde liegt eine Mutation auf dem Chromosom 17. Bei 50% aller Patienten entsteht die NF1 neu durch eine Spontanmutation. Die Penetranz liegt bei 100%, d.h. alle Träger der Mutation entwickeln auch klinisch eine NF1. Die NF1 ist eine klinische Diagnose gemäß klarer Kriterien.

Wichtig: Bei der NF treten KEINE Vestibularisschwannome auf.

<p>≥ 6 Café-au-lait Flecken >5 mm bei Erwachsenen >1,5 mm bei Kindern axilläres/inguinales Freckling („Sommersprossen“) ≥ 2 Neurofibrome oder 1 plexiformes Neurofibrom ≥ 2 Lisch-Knötchen der Iris Verwandter 1. Grades ist betroffen Knochenläsionen (Tibia/ Wirbelsäule/ Schädelknochen) Opticusgliom</p>
--

Neurofibromatose Typ 2 (NF2)

Die NF2 wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt, die Inzidenz liegt bei 1:30 000. Ihr liegt eine Mutation auf Chromosom 22 zu Grunde. Auch hier finden sich 50% neue Spontanmutationen, d.h. die Patienten haben eine blande Familienanamnese. Pathognomonisch sind die typischen bilateralen Vestibularisschwannome, die NICHTS mit

der NF1 zu tun haben. Wie bei der NF 1 existieren harte Kriterien, die eine klinische Diagnosestellung ermöglichen.

bilaterale Vestibularisschwannome

oder: 1 Verwandter ersten Grades + 1 unilaterales Vestibularisschwannom

oder: 1 Verwandter ersten Grades + zwei der folgenden Veränderungen

Schwannom

Neurofibrom

Gliom

Meningeom

Jugendliche posteriore subkapsuläre Katarakt

Oder ≥ 2 Meningeome und ein unilaterales Vestibularisschwannom bzw. 2 weitere der o.g. Kriterien

Schwannomatose

Die Schwannomatose ist ebenfalls hereditär. Bisher ist als einzige Tumorform bei diesen Patienten das Schwannom (MacCollin et al. 2005) beschrieben. Häufig treten neben multiplen peripheren Schwannomen auch para- und intraspinalen sowie intrakranielle Schwannome auf. Allerdings fehlen auch hier die für die NF2 pathognomischen Vestibularisschwannome.

Das typische Symptom sind die heftigen Berührungsschmerzen der Tumoren, wohingegen motorische und sensible Ausfälle selten sind. Je nach Lage der Raumforderungen können Querschnittsyndrome/ Hirnnervenausfälle etc. entstehen.

Typischerweise werden die Patienten erst im dritten und vierten Lebensjahrzehnt symptomatisch.

Folgende Übersicht fasst die "harten" klinische Kriterien für die Diagnosestellung der Erkrankung zusammen.

- Klinische Kriterien Schwannomatose

- >30 Jahre
- >2 Schwannome
- Keine Vestibularisschwannome
- Keine bekannte Neurofibromatose Typ 2

Oder

- Ebenfalls erkrankter Familienangehöriger ersten Grades und histologisch gesichertes Schwannom

Literaturverzeichnis

- Kim, D. H., Murovic, J. A., Tiel, R. L., Moes, G., & Kline, D. G. (2005). A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *Journal of Neurosurgery*, *102*(2), 246–255.
doi:10.3171/jns.2005.102.2.0246
- Knight, D. M. A., Birch, R., & Pringle, J. (2007). Benign solitary schwannomas: a review of 234 cases. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, *89*(3), 382–387.
doi:10.1302/0301-620X.89B3.18123
- Korf, B. R. (2000). Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. *The Oncologist*, *5*(6), 477–485.
doi:10.1634/theoncologist.5-6-477
- Porter, D. E., Prasad, V., Foster, L., Dall, G. F., Birch, R., & Grimer, R. J. (2009). Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. *Sarcoma*, *2009*, 1–5.
doi:10.1155/2009/756395
- Sandberg, A. A., & Stone, J. F. (2008). *The Genetics and Molecular Biology of Neural Tumors* (1st ed.). Humana Press.
- Sasamori, T., Hida, K., Yano, S., Aoyama, T., Asano, T., Kubota, K., et al. (2012). Favorable outcome after radical resection and subsequent local irradiation of malignant peripheral nerve sheath tumor in the cervical spine. *Neurologia medico-chirurgica*, *52*(9), 670–674.
- Sughrue, M. E., Levine, J., & Barbaro, N. M. (2008). Pain as a symptom of peripheral nerve sheath tumors: clinical significance and future therapeutic directions. *Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury*, *3*, 6. doi:10.1186/1749-7221-3-6
- Zehou, O., Fabre, E., Zelek, L., Sbidian, E., Ortonne, N., Banu, E., et al. (2013). Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *8*(1), 127. doi:10.1186/1750-1172-8-127

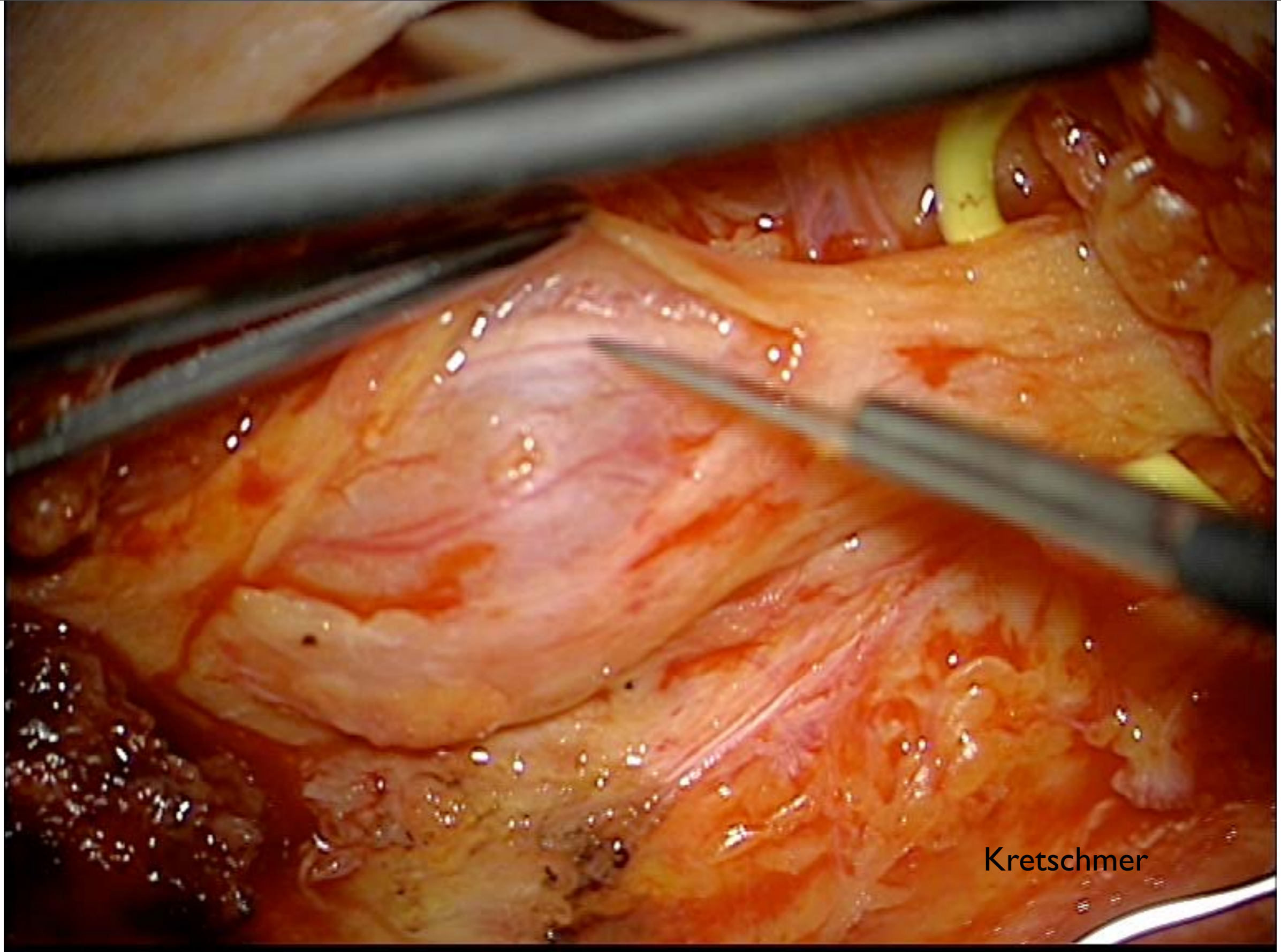


Abb 2a: Schwannom intraoperativ nach Eröffnung des Epineuriums

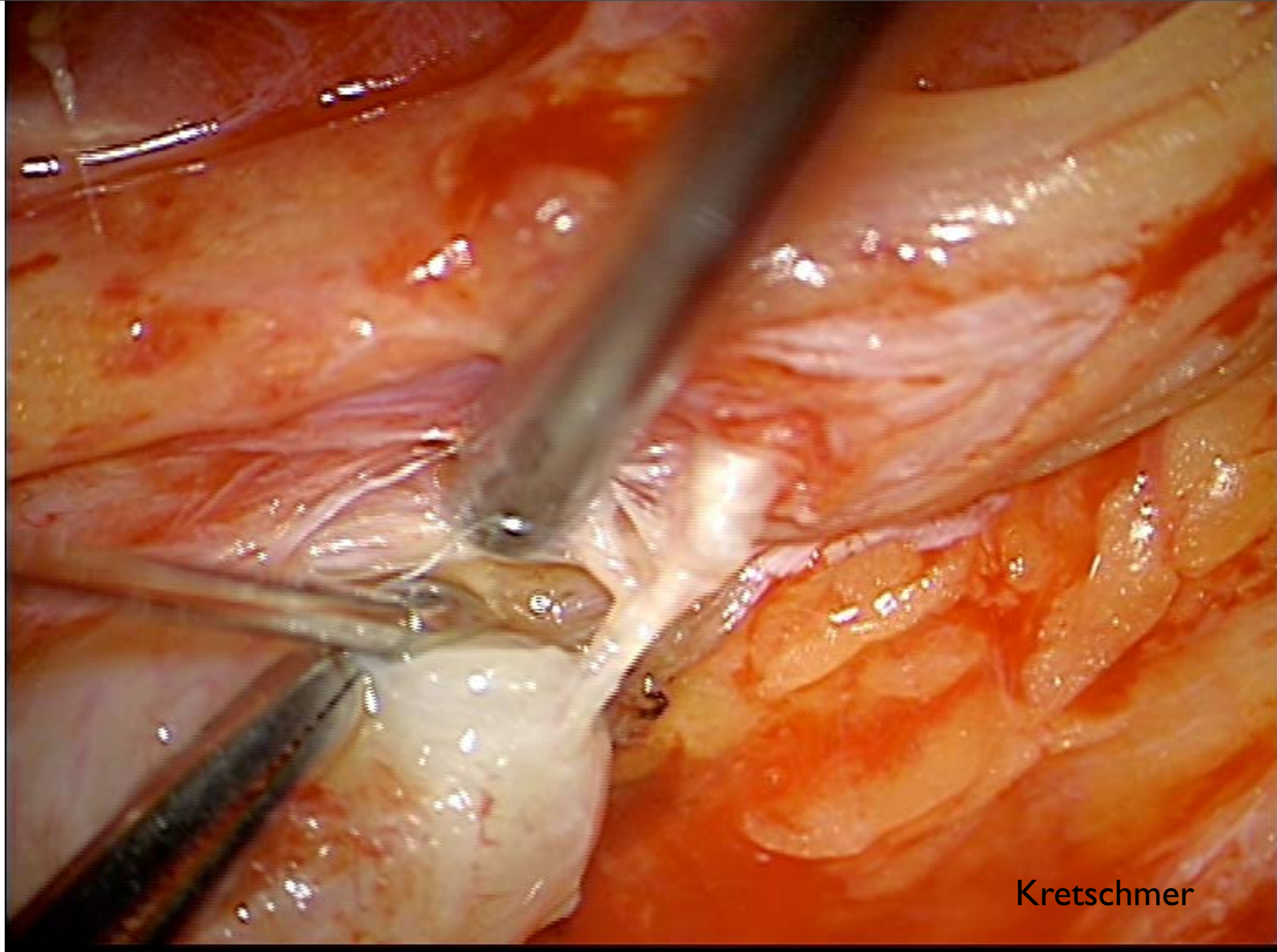


Abb. 2b: Darstellung des funktionslosen tumortragenden Faszikels

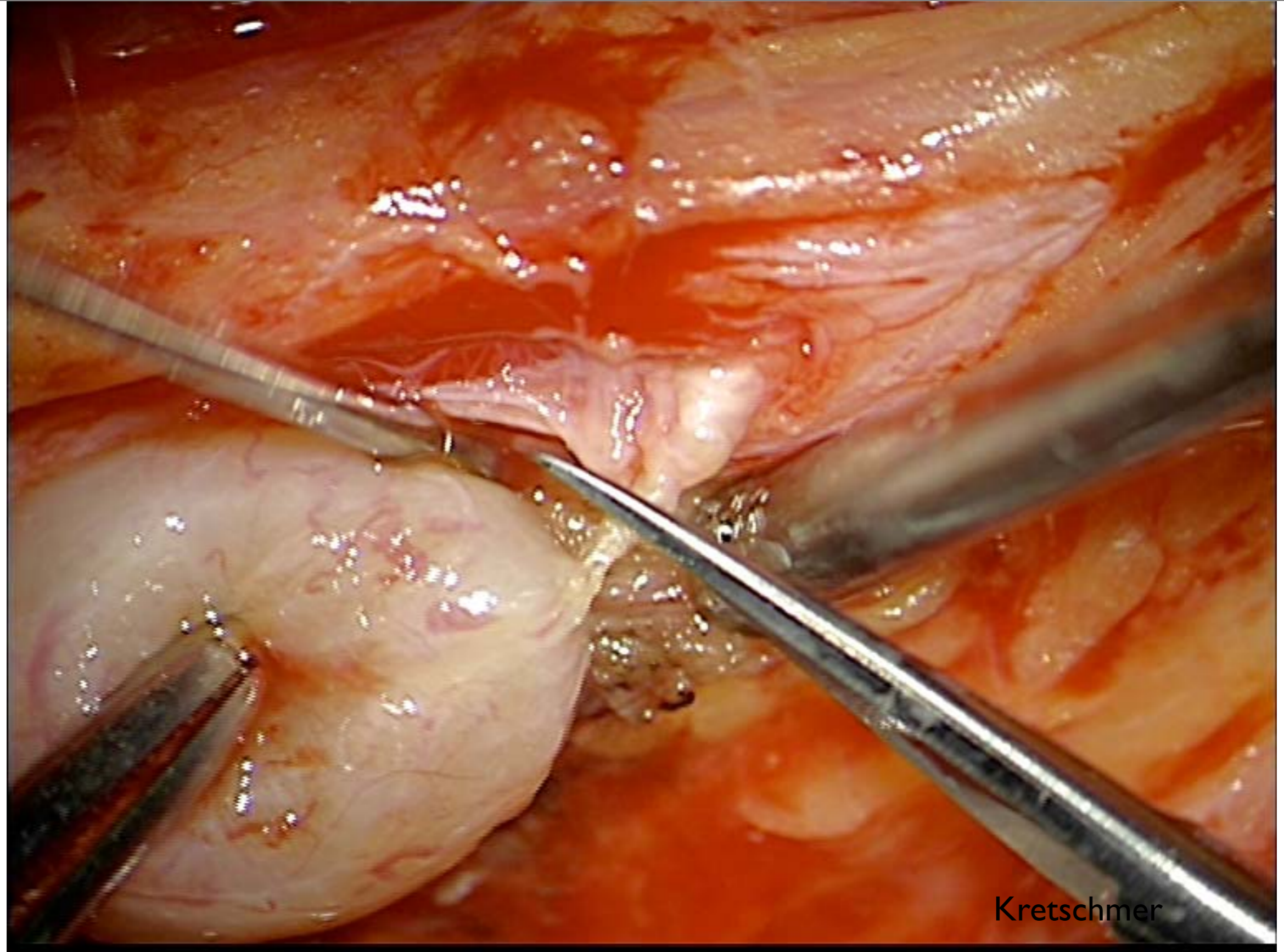


Abb. 2c: Durchtrennen des funktionslosen tumortragenden Faszikels