

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	008/024	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

# **Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren**

**S2k-Leitlinie  
der**

**Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie,**

**Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und  
Ästhetischen Chirurgen**

**Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie,**

unter Beteiligung der

**Deutschen Gesellschaft für Neurologie,**

**Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurowissenschaften,**

**Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie,**

**Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie,**

**Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.,**

**Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,**

**Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie,**

**Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie,**

**Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie,**

**Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie,**

**Bundesverband Neurofibromatose**

**Erstversion 2022**

HERAUSGEBENDE	7
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	9
1. Geltungsbereich und Zweck	14
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	14
1.2 VERSORGUNGSBEREICH	14
1.3 PATIENT*INNENZIELGRUPPE	14
1.4 ADRESSATEN	14
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	14
2. Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention	15
2.1 Epidemiologie	15
2.2 Genetische Risikofaktoren	17
2.3 Einschlusskriterien für eine genetische Beratung	19
2.4 Genetische Beratung	20
2.5 Risikokommunikation	20
2.6 Früherkennung	20
2.7 Therapie	21
2.8 Therapie von Nerventumoren, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten	21
3. Diagnostik	21
3.1 Klinik	21
3.1.1 Anamnese bei Erstdiagnose	
3.1.2 Klinisch-neurologische Untersuchung	
3.2 Neurophysiologie	22
3.2.1 Indikation	
3.2.2 Neurophysiologische Standarddiagnostik	
3.2.3 Intraoperative Neurophysiologie: Spezialdiagnostik & Neuromonitoring	
3.3 Bildgebung mittels Neurosonographie	25
3.3.1 Indikation	
3.3.2 Standard der Neurosonographie	
3.3.3 Spezialdiagnostik mittels Neurosonographie	
3.4 Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie	28
3.4.1 Indikation	
3.4.2 Nervendarstellung im MRT	
3.4.3 Tumordarstellung im MRT	
3.5 Weitere bildgebende Verfahren: Computertomographie	31
3.6 Biopsie	31
3.6.1 Indikation und Kontraindikation für Biopsien bei Verdacht auf Nerventumor	
3.6.2 Biopsie-Techniken	
3.6.3 Relevanz der Schnellschnittuntersuchung	
3.6.4 Anforderungen an den Biopsieversand an die Pathologie	
3.7 Tumorresektat	32
3.7.1 Versand des Tumorresektats an die Pathologie/Neuropathologie	
3.7.2 Klinische Informationen für die Pathologie	
3.8 Aufarbeitung des Tumorresektats	33
3.8.1 Makroskopische Aufarbeitung	

3.8.2 Mikroskopische Aufarbeitung des Gewebes	
3.8.3 Histopathologische Klassifizierung und Graduierung von Nerventumoren	
3.9 Molekularpathologie von Nerventumoren	35
3.9.1 Molekularpathologische Aufarbeitung von Nerventumoren	
3.9.2 Molekularpathologische Methoden	
4. Therapie des solitären Nerventumors	37
4.1. Therapiestrategien	37
4.1.1 Beobachtung	
4.1.2 Kontrollen	
4.1.3 Änderung der Therapiestrategie	
4.1.4 Patientenaufklärung	
4.2. Operative Therapie	38
4.2.1 Grundprinzipien der Tumorresektion	
4.2.2 Operative Zusatztechniken: Mikroskop und Spezialfilter	
4.2.3 Operative Zusatztechniken: Intraoperative Neuroendoskopie	
4.2.4 Operative Zusatztechniken: Intraoperative Neurophysiologie	
4.3 Operative Therapie solitärer Nerventumoren verschiedener Regionen	41
4.3.1 Nerventumoren der Extremitäten	
4.3.2 Kopf und Hals	
4.3.3 Stamm und Thorax	
4.3.4 Viszeralraum & Retroperitoneum	
4.3.5 Haut	
5. Therapie multipler/ multifokaler Nerventumoren	45
5.1. Therapiestrategien	45
5.1.1 Beobachtung	
5.1.2 Kontrollen	
5.1.3 Änderung der Therapiestrategie	
5.1.4 Patientenaufklärung	
5.2. Operative Therapie multifokaler Nerventumoren	49
5.2.1 Nerventumoren der Extremitäten	
5.2.1.1 Resektion	
5.2.1.2 Operative Zusatztechniken	
5.2.2 Kopf-Hals/ Stamm / Thorax / Retroperitoneum / Viszeral	
5.2.2.1 Konzept bei multiplen Tumoren der Kopf-Hals-Region	
5.2.2.2 Konzept bei multiplen Tumoren von Körperstamm und Thorax	
5.2.2.3 Konzept bei multiplen Tumoren von Retroperitoneum und Viszeralraum	
5.2.3 Kutane Tumoren	
6. Therapie plexiformer Nerventumoren	57
7. Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST	60
7.1. Therapiestrategien	60
7.1.1 Patientenaufklärung	
7.1.2 Operationsvorbereitung	
7.2. Operative Therapie bei MPNST	62
8. Therapie seltener peripherer Nerventumoren	62
8.1. Perineuriome	62
8.2. Aggressive Fibromatose/ Desmoide	64

8.3 Lipome / Lipomatose	66
8.4 Glomustumor	69
8.5 Hämangiome	70
8.6 Choristom/ Benigner Tritontumor	70
8.7 Noduläre Faszitis	71
9. Nicht-chirurgische Therapiekonzepte	73
9.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren	73
9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nerventumoren	75
10. Rekonstruktive Behandlung	77
10.1 Indikation, Allgemeines Vorgehen und Besonderheiten bei Nerventumoren	79
10.2 Diagnostik	82
10.3 Besondere Techniken	83
10.4 Nachsorge nach Nerven-/ Funktionsrekonstruktion	83
11. Nachsorge und Rehabilitation	83
11.1 Nachsorge bei benignen Nerventumoren	83
11.2 Nachsorge bei malignen Tumoren	84
12. Tabellenverzeichnis	85
<u>13. WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN</u>	<u>86</u>
<u>14. ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE</u>	<u>90</u>
14.1 LEITLINIENKOORDINATOR*IN/ANSPRECHPARTNER*IN	90
14.2. BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	90
14.3 PATIENT*INNEN/BÜGER*INNENBETEILIGUNG	93
14.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	94
<u>15. INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE</u>	<u>944</u>
15.1 METHODISCHE GRUNDLAGEN	944
15.2 SYSTEMATISCHE RECHERCHE, AUSWAHL UND KRITISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ	944
15.3 STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	944
15.4 EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG DER KONSENSSTÄRKE	95
<u>16. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT</u>	<u>95</u>
16.1 FINANZIERUNG DER LEITLINIE	955
16.2 DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	95
	95

17. EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	95
18. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	966
19. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	96
20. LITERATURVERZEICHNIS	97
21. ANHANG: TABELLE ZUR ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	11 <b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>

## **Herausgebende**

Federführende Fachgesellschaft

### **Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie** (Geschäftsstelle, Vorstand)

Conventus Congressmanagement u. Marketing GmbH,  
Carl-Pulfrich-Str. 1, 07745 Jena Email: [sgs@dgnc.de](mailto:sgs@dgnc.de)

### **Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen**

**Chirurgen**, Geschäftsstelle Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58-59, 10117

Berlin. Sekretariat Frau Kerstin van Ark, Email: [vanark@dgpraec.de](mailto:vanark@dgpraec.de)

### **Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie** (Geschäftsstelle, Vorstand)

Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin Email: [sekretariat@dg-h.de](mailto:sekretariat@dg-h.de)

### **Autoren:**

Prof. Dr. med. Cordula Matthies  
Prof. Dr. med. Gregor Antoniadis  
PD Dr. med. Nora Dengler  
Dr. med. Christian Heinen  
Prof. Dr. med. Ralf König  
Dr. med. Judith Weiland  
Prof. Dr. med. Leila Harhaus  
Prof. Dr. med. Christian Bischoff  
Dr. med. Said Farschtschi  
Prof. Dr. med. Alexander Grimm  
Dr. med. Konrad Scheglmann  
Prof. Dr. med. Wilhelm Schulte-Mattler  
Prof. Dr. med. Christian Hagel  
PD Dr. med. David E. Reuß  
PD Dr. med. Tim Godel  
Prof. Dr. med. Daniel Schwarz  
Prof. Dr. med. Ewa Koscielniak  
Prof. Dr. med. Rudolf Hagen  
Prof. Dr. med. Marko Kornmann  
Dr. med. Rudolf Schwarz

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren. Erstversion 2022 von 4/2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Empfehlung 2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Vorliegen folgender NF-suspekter Merkmale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei oder mehr Nerventumoren,</li> <li>• ein plexiformer Nerventumor oder</li> <li>• ein Nerventumor und junges Erkrankungsalter unter dem 30. Lebensjahr</li> <li>• und darüber hinaus kutane Stigmata einer Neurofibromatose</li> </ul> <b>soll eine genetische Beratung zum möglichen Vorliegen einer Neurofibromatose und dem zugehörigen Beobachtungs- und Behandlungskonzept angeboten werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 2.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei peripheren Nerventumoren im Rahmen einer syndromalen Konstitution soll als Basis-Diagnostik ein Ganzkörper-MRT durchgeführt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 3.2.4	Neu -Stand 2022
<b>Zur elektrophysiologischen Verlaufsbeobachtung einer tumorbedingten fokalen Nervenläsion / soll die Elektroneurographie mit Bestimmung der Amplituden der motorischen und sensiblen Reizantworten verwandt werden, idealerweise im Vergleich proximal und distal einer Läsion. Die alleinige Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit für die Verlaufsbeobachtung ist nicht suffizient.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 3.3.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei symptomatischer Raumforderung mit Verdacht auf eine Beteiligung eines peripheren Nerven soll eine hochauflösende Bildgebung, High Resolution-Ultrasound (HR-US) oder MRT, je nach vorhandener Expertise, durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Raumforderungen ist diese wünschenswert.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 3.4.2	Neu -Stand 2022
<b>Für die Durchführung einer MR-Neurographie bei Tumorverdacht soll eine Feldstärke von 3T eingesetzt und Aufnahmen vor und nach KM-Gabe in mindestens zwei Ebenen akquiriert werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	



<b>Empfehlung 3.6.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<p><b>Bei V.a. einen peripheren Nerventumor aufgrund progredienter Raumforderung im Bereich oberflächlicher Nerven bzw. im Verlauf von Gefäßnervenstraßen und Nerven-Reizsymptomatik wie Schmerzen, sensiblen Störungen oder motorischen Defiziten soll keine geschlossene Biopsie vorgenommen werden (→Kapitel 5, Kapitel 8).</b></p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

<b>Statement 4.2.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<p><b>Bei Raumforderungen, die suspekt auf eine lymphatische Erkrankung sind und mit potentieller Lymphknotenvergrößerung einhergehen, soll differentialdiagnostisch an die Möglichkeit des Vorliegens eines peripheren Nerventumors gedacht und in die Planung von Diagnostik und Therapie einbezogen werden.</b></p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

<b>Empfehlung 4.2.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<p><b>Das Ziel der operativen Therapie eines solitären benignen Nerventumors soll die Komplettresektion mit Erhalt der motorischen und der sensiblen Funktion und der Reduktion von durch den Tumor verursachten Schmerzen sein.</b></p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

<b>Empfehlung 4.2.3</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<p><b>Bei Resektion eines Tumors peripherer Nerven sollen gezielte Maßnahmen zur besseren Visualisierung (Operationsmikroskop und/ oder Lupenbrille) angewendet werden, um die Beurteilung von Tumoren und assoziierten Nervenstrukturen sowie die Sicherheit der chirurgischen Resektion zu verbessern.</b></p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

<b>Empfehlung 4.2.4</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<p><b>Die direkte intraoperative Stimulation des Tumorepineurium soll zur Detektion der optimalen Epineurektomie-Stelle und intraneural zur Funktionsprüfung einzelner Faszikel angewandt werden, um die Sicherheit und operative Entscheidungsfindung hinsichtlich des Funktionserhalts günstig beeinflussen und soll als intraoperative elektrophysiologische Kontrolle zu optimieren.</b></p>	
<p>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</p>	

<b>Empfehlung 4.3.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Resektionen von Tumoren im Bereich der oberen Extremitäten soll in der Planung von Diagnostik und Therapie die optimale Schonung der sensiblen und motorischen Handfunktion besondere Berücksichtigung finden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 4.3.4.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei kernspintomografischem Nachweis eines unklaren retroperitonealen Nerventumors bei syndromalen Patienten oder bei Patienten mit einem positiven PET Befund soll zunächst eine geschlossene Biopsie zur Diagnosesicherung erfolgen (s. Kapitel 7)</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 5.1.3</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Nachweis multipler Tumoren, mit klinischer und radiologischer Progredienz einzelner Läsionen, soll die Indikation zur operativen Behandlung gestellt werden mit dem Ziel einer Dekompression und weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 5.1.4</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Patienten mit multiplen Nerventumoren soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden (s. Kapitel 8):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• beobachtete Vergrößerung,</li> <li>• Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen,</li> <li>• Verschlechterung der motorischen Funktion (auch intermittierend) wie Fallenlassen von Gegenständen,</li> <li>• neue und starke Schmerzen,</li> <li>• Konsistenzänderung,</li> <li>• Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (u.a. Zeichen der Denervierung im EMG → Kapitel 4.1.2.2),</li> <li>• anhaltende Ungewissheit und resultierende Belastung für den Patienten sowie</li> <li>• bei ungenügender Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.</li> </ul>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 5.2.1	Neu -Stand 2022
Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren sollte eine weitgehende mikrochirurgische Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 6.1	Neu -Stand 2022
Bei Nachweis eines komplexen plexiformen Nerventumors soll eine Vorstellung in einem NF-Zentrum/ Zentrum für seltene Erkrankung inklusive einer genetischen Beratung empfohlen werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 6.2	Neu -Stand 2022
Bei plexiformem Neurofibrom soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei progredienten neuropathischen Schmerzen und Funktionsminderung,</li> <li>• bei Konsistenzänderung,</li> <li>• bei Tumorwachstum von paraspinal extra-foraminär nach intraspinal mit Myelon-Kompression.</li> <li>• Motorische Funktionsminderung und</li> <li>• Schmerz mit zunehmender Intensität müssen als Zeichen einer möglichen Malignisierung gewertet werden, die umgehende Diagnostik und operative Sicherung erfordern (→ Kapitel 8).</li> </ul>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Statement 7.1.1	Neu -Stand 2022
Folgende klinische und bildgebende Kriterien weisen den Patienten als besonders gefährdet für die Entwicklung eines MPNST aus:	
<u>Klinisch:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathische Schmerzen (Ruheschmerz),</li> <li>• Funktionsausfälle, insbesondere Lähmungen,</li> <li>• tastbare Größenzunahme,</li> <li>• fehlende Verschieblichkeit,</li> <li>• Konsistenzänderung.</li> </ul>	
<u>Bildgebend:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Größenzunahme um mehr als 20% in der Volumetrie bei syndromaler Situation,</li> <li>• inhomogene Gewebetextur,</li> <li>• noduläre Läsionen innerhalb plexiformer Tumoren,</li> <li>• tiefsitzende Prozesse bei syndromaler Situation.</li> </ul>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 7.1.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Verdacht auf MPNST soll die prätherapeutische Planung von Diagnostik und Therapie im interdisziplinären Tumorboard erfolgen.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 7.1.4</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Verdacht auf MPNST soll eine repräsentative Gewebeentnahme (Keilbiopsie/ Inzisionsbiopsie) ggfs. unter Berücksichtigung stoffwechselaktiver Tumorareale (FDG-PET) durchgeführt werden. Nadel- und Stanzbiopsien sollen auf Grund der hohen diagnostischen Unschärfe und des Risikos iatrogener Nervenschäden vermieden werden (Kapitel 3.6.). Eine Ausnahme können retroperitoneale Tumoren darstellen (s. Empfehlung 4.3.4.2)</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 7.1.5</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Verdacht auf MPNST und unsicherer histopathologischer Zuordnung in der Biopsie oder Resektion soll eine histopathologische Zweitmeinung in einem spezialisierten Referenzzentrum eingeholt werden (Kapitel 4.1.6.).</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 7.2.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei gesichertem MPNST der Extremitäten soll primär ein Extremitäten-erhaltendes Vorgehen angestrebt werden, auch wenn mit der Resektion funktionelle Einbußen verbunden sind. Die Extremitäten-Amputation ist Einzelfällen, insbesondere im Kontext einer NF-1 mit ausgedehnten malignisierten Extremitäten-Tumoren vorbehalten.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 8.1.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Aufgrund der inkompletten neurologischen Ausfälle soll eine Resektion des Perineurioms mit anschließender autologen Transplantation nicht vorgenommen werden. Es sollte vielmehr eine Faszikelbiopsie unter intraoperativen Monitoring-Bedingungen zur Diagnosesicherung erfolgen.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 8.2.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei V. a. eine aggressive Fibromatose im Bereich des Plexus brachialis und Plexus lumbosacralis soll eine operative Exploration zur histologischen Diagnosesicherung, evtl. eine Teilresektion empfohlen werden. Eine komplette Tumorsektion ist in der Regel nicht möglich.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

<b>Empfehlung 8.4.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei V.a. ein Paragangliom soll eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit MRT und Angiografie erfolgen sowie eine Beurteilung der möglichen sekretorischen Funktion des Tumors</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 8.4.5</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Läsion eines Hirn- oder peripheren Nervens sollen regelmäßige Kontrollen und die Vorstellung in einem mit der Versorgung von Nervenläsionen erfahrenem Zentrum erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 8.5.3</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei symptomatischen Hämangiomen und intrafaszikulärer Beteiligung soll ggf. in Absprache mit dem Patienten eine Rekonstruktion mittels autologer Transplantation oder Ersatzplastik erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 8.6.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Ca. 80% der Choristome sind mit einer Fibromatose vergesellschaftet, die sehr aggressiv wirkt und eine adjuvante Therapie benötigt.</b>	
<b>Bei Nachweis eines Choristoms durch eine Faszikelbiopsie soll eine human-genetische Beratung und Diagnostik im Hinblick auf ein Neuromuskuläres Choristom NMC mit begleitender Fibromatose erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 9.2.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Patienten mit malignen peripheren Nervenscheidentumoren MPNST und Resektionsstadium R1 soll eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie abhängig vom Tumorgrad angeboten werden. Dabei sollen deren Aussichten und Risiken auch im Hinblick auf sekundäre Entwicklung von Weichgewebsarkomen erläutert werden.</b>	
<b>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</b>	

Empfehlung 10.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei gutartigen Tumoren sollte im seltenen Falle eines resektionsbedingten vollständigen oder partiellen Nervendefektes eine direkte mikrochirurgische Nervenrekonstruktion erfolgen, sofern es sich um funktionell relevante sensible oder motorische Nervenanteile handelt.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 10.7	Neu -Stand 2022
<b>Bei Stammnervendefekten an der unteren Extremität sollte die Wiederherstellung der Sensibilität als primäres Ziel angesehen werden. Motorische Funktionen können zuverlässig über motorische Ersatzplastiken rekonstruiert werden</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

## 1. Geltungsbereich und Zweck

### 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die biologische Heterogenität und die in den letzten Jahren weiterentwickelten Möglichkeiten in der Diagnostik (Neurosonographie, Kernspintomographie, Molekularpathologie und genetische Diagnostik) und Therapie (intraoperatives Neuromonitoring, intraoperative Neurosonographie) lässt eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität von PNT erwarten.

Diese Leitlinie versucht, bekannte und neue Verfahren in Diagnostik und Therapie zu bewerten und stützt sich auf die wissenschaftliche Literatur und die Expertise ausgewiesener Spezialisten aus den verschiedenen, an der Behandlung der Tumoren beteiligten Fachrichtungen. Ziel ist es, verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik und Therapie zu geben.

### 1.2 Versorgungsbereich

Die Diagnostik der peripheren Nerventumoren findet primär im ambulanten/ vertragsärztlichen Bereich statt. Die Behandlung kann in Einzelfällen ambulant, muss jedoch bei einer Vielzahl tiefsitzender und komplexer PNT stationär erfolgen. Den Leitlinienentwicklern ist bewusst, dass die Versorgung durch Vertreter unterschiedlicher Fachdisziplinen erfolgt.

### 1.3 Patient\*innenzielgruppe

Diese Leitlinie soll Entscheidungen in der Diagnostik und medizinischen Versorgung von Patienten mit PNT-verdächtigen Symptomen auf eine rationale Basis stellen und die Qualität der Versorgung verbessern.

### 1.4 Adressaten

Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich vorrangig an Handchirurg\*innen, Neurochirurg\*innen, Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurg\*innen, Neurophysiolog\*innen, Thoraxchirurg\*innen, Abdominalchirurg\*innen, Hals-Nasen-Ohren-Ärzt\*innen, Neurolog\*innen, (Pädiatrische) Onkolog\*innen, Strahlentherapeut\*innen und dienen zur Information der Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im

Gesundheitswesen, Kostenträger), betroffener Patienten und gegebenenfalls deren persönlichen Umfeldes (z. B. Eltern, Partner) sowie der Öffentlichkeit.

## 1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport
- Kurzversion (geplant)
- Patientenversion (geplant)

<https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

## 2. Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention

2.1 Epidemiologie

2.2 Genetische Risikofaktoren

2.3 Einschlusskriterien für eine genetische Beratung

2.4 Genetische Beratung

2.5 Risikokommunikation

2.6 Früherkennung

2.7 Therapie

2.8 Therapie von Nerventumoren, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten

Dieses Kapitel beschreibt die Epidemiologie peripherer Nerventumoren, prädisponierende Faktoren und Indikatoren für weitergehende Beratung und langfristige Betreuung.

Empfehlung 2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Vorliegen folgender NF-suspekter Merkmale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei oder mehr Nerventumoren,</li> <li>• ein plexiformer Nerventumor oder</li> <li>• ein Nerventumor und junges Erkrankungsalter unter dem 30. Lebensjahr</li> <li>• und darüber hinaus kutane Stigmata einer Neurofibromatose</li> </ul> <b>soll eine genetische Beratung zum möglichen Vorliegen einer Neurofibromatose und dem zugehörigen Beobachtungs- und Behandlungskonzept angeboten werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 2.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei bekannter Neurofibromatose und Nachweis multipler oberflächlicher Tumoren, ohne belastende Symptome oder mit sehr geringer Symptomatik sollte eine Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller</b>	

<b>Kontrolle vorzugsweise in einem NF- Zentrum oder einem Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgen.</b>
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>

<b>Empfehlung 2.3</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei peripheren Nerventumoren im Rahmen einer syndromalen Konstitution soll als Basis-Diagnostik ein Ganzkörper-MRT durchgeführt werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## 2.1 Epidemiologie

Periphere Nerventumoren bezeichnen überwiegend gutartige Neoplasien, die ihren Ursprung von Zellen der Hüllstrukturen peripherer Nerven nehmen. Man unterscheidet Schwannome (Neurinome), Neurofibrome, plexiforme Neurofibrome, Hybridformen der vorgenannten, Perineuriome und andere Entitäten. Im weiteren Sinn zählen auch Gewebeveränderungen der Nervenzellen selbst dazu (Neurom). In seltenen Fällen können diese Tumoren auch entarten zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (Siehe Neuropathologie, Kapitel 3, und Maligne periphere Nervenscheidentumoren, Kapitel 7).

Schwannome sind ganz überwiegend gutartige Tumoren (WHO Grad I), die von den Schwann-Zellen ausgehen; ihrer Entstehung liegt pathogenetisch der Verlust der Funktion des Zellregulators Merlin zugrunde [1]. Schwannome zählen zu den häufigsten benignen Tumoren, die von peripheren Nerven ausgehen [2]. In ca. 90% der Fälle treten sie mit einer Inzidenz von 2:100.000 als isolierte Tumoren der Extremitäten oder des Kopfes auf, ohne dass sich weitere Hinweise auf eine syndromale Erscheinung ergeben [3]. In den meisten Fällen handelt es sich um umschriebene Tumoren der großen peripheren Nerven bis zu einer Größe von ca. 2,5cm [4, 5]. In einigen Fällen verursachen sie Dysästhesien, selten höhergradige neurologische Defizite [2]. Trotz der Häufigkeit bereiten Schwannome diagnostische Schwierigkeiten, die Diagnose wird nicht selten erst postoperativ gestellt [6, 7]. Selten treten sporadische Schwannome als Langzeitfolge einer Bestrahlung auf [1, 8-11].

Das Vorkommen multipler, eventuell heterogener Tumoren (i.e. Schwannome, Meningeome, Neurofibrome) bzw. das Vorliegen charakteristischer bzw. pathognomonischer Veränderungen (Katarakt, Hautveränderungen, Neuropathie) ist suggestiv für das Vorliegen eines genetischen Syndroms. Familiäre Häufung von Schwannomen (oder anderer Tumoren) kann ein weiterer Hinweis für ein hereditäres Leiden sein, bisweilen koinzidieren jedoch auch diese häufigen sporadischen Tumoren. Dabei lässt die Verteilung der Schwannome keinen Rückschluss auf das genetische Syndrom zu: Bisher sind – ungeachtet der zahlreichen berichteten Fälle von überlappenden Syndromen – fünf Tumorprädispositionssyndrome bekannt, die mit der Ausbildung von multiplen Schwannomen einhergehen (Tabelle 1). Dabei ist die Neurofibromatose Typ 2 (NF2) (ca. 5% aller Schwannome, Inzidenz 1:25.000) etwas häufiger als die Schwannomatose (2% aller Schwannome, Inzidenz 1:69.000).

NF2-Patienten mit Nonsense- oder Frameshift-Mutationen weisen möglicherweise häufiger periphere Nerventumoren auf [12, 13]. Bei diesen Mutations-Formen wurden PNT fast doppelt so häufig beobachtet wie bei Splicing, In-Frame oder Missense-Mutationen sowie ein deutlich jüngeres Manifestationsalter.

Der Carney-Komplex ist ein seltenes dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom aus dem Formenkreis der multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) und ist charakterisiert durch Gonaden-, Nebennieren-, Schilddrüsen- und Hypophysentumoren [14]. Die psammomatösen melanotischen Schwannome des 1985 erstmalig beschriebenen Carney-Komplex unterscheiden sich von den sporadischen und Schwannomatose-assoziierten Tumoren durch ihre auffällige Pigmentierung und psammomatöse Kalzifikation [15]. Zudem zeichnen sie sich



durch eine signifikante Malignisierungsrate aus und tragen somit erheblich zur Mortalität und Morbidität dieses Krankheitsbildes bei [16].

**Tabelle 1: Das Vorkommen von Schwannomen: Häufigkeit und Indikator von Tumor-Dispositionssyndromen**

<b>Vorkommen von Schwannomen</b>		
<b>Syndrom</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Besonderheiten/ Referenz</b>
sporadisch	90% aller Schwannome	(Adani et al., 2008; Sandberg, A; Stone, 2008) [2, 17]
NF1	1: 3.000	Einzelfallberichte (Ahlawat et al., 2016) [18]
Meningeomatose	1: 25.000	Meningeomatose (SMARCE1) als eigene Entität? (Smith et al., 2013)(D. G. Evans et al., 2010) [19, 20]
NF2	1: 25.000	Chromosom 22q-Allel-Verlust, NF-Gen-Mutation (Rouleau et al 1987) [21]
NF1	1: 3.000	Einzelfallberichte (Ahlawat et al., 2016) [18]
Schwannomatose	1: 69.000	(D. Gareth Evans et al., 2018) [22]
Vaginale/ Peritoneale Leiomyomatose (DPL)	<1: 1.000.000	(Gorlin & Koutlas, 1998; Koontz et al., 2013) [23, 24]
Carney-Komplex	Unklar, bislang >500 Pat identifiziert	(Carney, 1995; JA et al., 1985; E. S & J, 2013) [14, 15, 25]

Zudem gibt es sogenannte Hybridtumoren (Nervenscheidentumoren mit Charakteristika von Neurofibromen und Schwannomen), die eine klare Zuordnung zur Neurofibromatose Typ 1, 2 oder der Schwannomatose unmöglich machen, da sie bei allen genannten Syndromen vorkommen [26, 27]. Das Vorkommen solcher Hybridtumoren (teilweise mit myxoidem Stroma) ist pathognomonisch für ein Tumorprädispositionssyndrom aus dem Formenkreis der Neurofibromatosen und sollte eine diagnostische Eskalation nach sich ziehen. Unter anderem ist ein Mosaikmuster nach immunhistochemischer SMARCB1 Färbung suggestiv für eine syndromale Form, auch wenn nur ein solitäres Schwannom vorliegt [28, 29].

Neurofibrome sind ebenfalls häufig innerhalb der Klasse peripherer Nerventumoren und bestehen im Gegensatz zu Schwannomen neben Schwannzellen auch aus Fibroblasten, Mastzellen und anderen Zelltypen; teilweise – und besonders in plexiformen Neurofibromen – kommt es zur Bildung eines myxoiden Stomas. Neurofibrome treten zu ca. 90% sporadisch auf. In den übrigen 10% sind sie Manifestationen der Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Genetische Endstrecke ist eine biallelische NF1 Mutation und damit ein Fehlen des RAS Regulators und Inhibitors Neurofibromin. Sporadische Neurofibrome treten ohne geschlechtliche oder ethnische Prädisposition meist im jungen bis mittleren Erwachsenenalter auf. Plexiforme Neurofibrome sind embryonal angelegt (embryonaler NF1 loss of heterozygosity) und manifestieren sich deshalb bereits meist im frühen Kindesalter. Plexiforme

Neurofibrome malignisieren mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 15% zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren.

## 2.2 Genetische Risikofaktoren

Genetische Risikofaktoren für die Entwicklung von Nerventumoren sind Veränderungen im Bereich von sog. Tumor-Suppressor-Genen, die insbesondere auf den Chromosomen 17 und 22 bekannt sind und zu den Krankheitsbildern der Neurofibromatosen Anlass geben können. Auf Chromosom 22 sind darüber hinaus mehrere Mutationen bekannt, die unter anderem bedeutsam sind in der Entstehung von Mammakarzinomen oder anderen Hirntumoren wie Glioblastomen.

Bei den Neurofibromatose werden drei Hauptformen unterschieden:

**Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1)** ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz von 1/3000 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom. Eine positive Familiengeschichte liegt in ca. 50 % der Fälle vor. NF 1 ist eine Multisystem-Erkrankung, die die Entwicklung der Muskel-, Knochen- und Nervenkonstitution beeinflusst. Die klinische Diagnose einer NF1 wird gestellt, wenn zwei der nachfolgenden sieben Kriterien erfüllt sind [30, 31]:

- $\geq 6$  Milchkaffee-Flecken (Café au lait Spots) der Haut (mindestens 5 mm Durchmesser bei präpubertären und mindestens 15 mm Durchmesser bei postpubertären Menschen),
- $\geq 2$  Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom,
- Freckling in der Axilla oder Leiste,
- $\geq 2$  Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome),
- Diagnose eines Opticus-Glioms,
- Dysplasien der langen Röhrenknochen mit und ohne Pseudarthrose
- und/ oder Neurofibromatose bei einem Verwandten ersten Grades.

Verursacht wird die NF1 durch Mutationen im NF1 Gen auf Chromosom 17 [32], die zu einem Funktionsverlust der Tumorsuppression durch Fehlen des Genprodukts Neurofibromin und damit zur Aktivierung des MAPK Signalwegs führen. Die Mehrzahl der Patienten weisen eine sogenannte neuro-kutane Manifestation auf, bei der am auffälligsten Pigmentierungsstörungen der Haut, exophytische Tumoren der Haut, Störungen im Bereich der Augen und vereinzelte Nerventumoren sind. Kraniale Tumoren treten selten, intraspinale Nerventumoren häufig auf. Wesentlich seltener sind periphere Nerventumoren. Diese entstehen im Bereich der Extremitäten an den großen Nervenstämmen als Neurofibrome und teilweise als sog. plexiforme Neurofibrome. Eine belastende Variante plexiformer Neurofibrome kann eine Durchsetzung sämtlicher Gewebeschichten von der Subcutis bis zum Spinalkanal sein, wobei ausgedehnte tumoröse Veränderungen das subkutane Fettgewebe, die Muskelfaszien und sämtliche Muskelschichten bis zu den Röhrenknochen oder am Rumpf bis zur Wirbelsäule und zu den Spinalganglien tumorös umwandeln.

Für Patienten mit NF1 besteht ein 8-13%iges Risiko, einen malignen peripheren Nervenscheidentumor [33] und ein 7%iges Risiko einen gastro-intestinalen Stromatumor GIST im Laufe ihres Lebens zu entwickeln [34]. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für Rhabdomyosarkome [35].

**Neurofibromatose Typ 2 (NF2)** betrifft einen von 28.000 bis 35.000 Einwohnern.

Die klinische NF2-Diagnose beruht auf

- bilateralen Vestibularisschwannomen (VS) ODER
- auf einem unilateralen VS bei bekannter familiärer NF2 und Koexistenz mit zwei weiteren Tumoren wie anderen Schwannomen oder Meningeomen oder Ependymomen.

Schwannome können im Bereich der Hirnnerven, der peripheren Nerven, der intra- und paraspinalen Nervenwurzeln und Ganglien auftreten; häufig sind ebenfalls kraniale und spinale Meningeome sowie intramedulläre Ependymome. Fast 90% der NF2-Patienten weisen eine spinale Tumormanifestation auf.

Im Unterschied zu NF1 besteht *kein* erhöhtes Risiko einer Malignisierung. Eine Ausnahme stellt die Anfälligkeit für Strahlentherapie dar, die das Risiko weiterer Tumoren erhöhen kann und in bestrahlten Schwannomen eine Malignisierung induzieren kann.

NF2 ist eine autosomal-dominante Erkrankung mit Mutationen des NF2-Gens auf Chromosom 22, die den Verlust oder den Defekt des Genprodukts Merlin, auch Schwannomin genannt, verursacht.

Bei NF2 weisen die Mehrzahl der Schwannome einen mono- oder oligo-faszikulären Ursprung auf, weshalb die komplette Resektion mit Erhaltung der Mehrzahl der gesunden Nervenfaszikel und deren Funktion häufig möglich ist. Allerdings kann eine komplexe Variante der Schwannome auftreten, das sogenannte plexiforme Schwannom; dieser Tumor weist einen Ursprung aus verschiedenen Faszikeln auf und kann darüber hinaus an verschiedenen Stellen entlang des betroffenen Nerven entstehen, was zu schweren klinischen Defiziten und Störungen führen kann und eine komplette Resektion ohne Funktionsverlust unmöglich macht.

**Neurofibromatose Typ 3 (NF3)**, auch bekannt als **Schwannomatose**, wird als ein weiterer Subtyp spezifiziert mit partieller Ähnlichkeit zur NF2 bei klaren klinischen und genetischen Differenzen. Die Häufigkeit wird auf einen pro 50.000-130.000 Einwohner vermutet. Dieser Subtyp weist multiple Schwann-Zell-Tumoren peripher und in über 90% spinal sowie unregelmäßig häufig kranial auf. Die klinische Diagnose beruht auf dem Nachweis folgender Konstellation:

- Normalbefunde der Haut und der Augen,
- Zwei oder mehr periphere Schwannome der Extremitätennerven und / oder des Plexus,
- Schwannome der spinalen Wurzeln, insbesondere thorakal oder lumbal,
- typischerweise keine kranialen Schwannomen, gelegentlich einzelne unilaterale Vestibularisschwannome oder einzelne Meningeome [31] und
- schmerzhafte Neuropathie.

Schmerzhafte Neuropathien sind ein führendes klinisches Symptom, das etwa 75 % der Patienten betrifft, begleitet von sensiblen und motorischen Defiziten der von Schwannomen betroffenen peripheren Nerven. Die Schmerzsymptomatik wird bisher meistens auf Tumoren großer peripherer Nerven der Extremitäten bezogen und als dumpf und persistierend mit zeitweilig scharfem Charakter sowie Dysästhesien auf Berührung oder Druck beschrieben.

Die beschriebenen Formen der Neurofibromatosen können als spezielle genetische Variation oder als Volltypus auftreten. Bei einer genetisch definitiven Neurofibromatose sind sämtliche Körperzellen und ebenfalls die Stammzellen genetisch verändert, was die Nachweisbarkeit auch im Blut bedeutet. Bei einem *genetischen Mosaik* ist eine gewisse unbestimmte Anzahl der Körperzellen Träger der genetischen Mutation und die Nachweisbarkeit im Blut ist nicht gegeben. Patienten mit einem einzelnen Nerventumor können ein genetisches Mosaik aufweisen. Im Fall von zwei oder mehr Nerventumoren ist ebenfalls ein genetisches Mosaik als Grundlage möglich oder eine genetisch komplette Neurofibromatose [30, 31].

### 2.3 Einschlusskriterien für eine genetische Beratung

Folgende Merkmale sprechen für die Notwendigkeit einer genetischen Beratung:

- Vorliegen von mehr zwei oder mehr Nerventumoren oder
- Vorliegen von einem plexiformen Nerventumor oder
- Vorliegen von einem Nerventumor und junges Erkrankungsalter unter dem 30. Lebensjahr
- oder Sorge des Patienten einer bestehenden Neurofibromatose-Erkrankung.

Im Fall einer der genannten Konditionen ist eine klinische Untersuchung auf das Vorliegen weiterer NF-typischer Merkmale angezeigt, und es soll eine genetische Beratung zum möglichen Vorliegen einer Neurofibromatose und dem zugehörigen Beobachtungs- und Behandlungskonzept angeboten werden.

## **2.4 Genetische Beratung**

Die genetische Beratung beinhaltet zunächst die Darlegung der beim Patienten individuell vorhandenen Merkmale.

Neben den körperlichen Merkmalen wird eine Einschätzung der kognitiven und psychischen Leistungsfähigkeit angestrebt. Bei Patienten mit deutlichen Defiziten ist die genetische Beratung vorzugsweise gemeinsam mit einem Familienmitglied oder einem gesetzlichen Betreuer durchzuführen. Diese Situation gilt für mehr als 50% der NF1-Patienten, die eine Aufmerksamkeitsdefizit-Zerstörung aufweisen.

Ferner wird die Familienanamnese auf mögliche Merkmale einer NF erhoben, ebenfalls Details bei Familienmitgliedern wie Erblindung, Ertaubung, Epilepsie, Querschnittslähmung, Schmerzzustände, Todesursachen durch maligne Tumoren usw. erfragt, um direkte oder indirekte Hinweise auf eine familiäre NF zu erhalten.

Folgend werden dem Patienten (und ggf. dem Betreuer) die bei ihm persönlich identifizierten Merkmale dargelegt und deren Übereinstimmung mit den internationalen Richtlinien der Diagnosestellung einer NF erläutert und der NF-Typus benannt. Ebenfalls werden die Merkmale, die für ein genetisches Vollbild oder ein Mosaik oder eine segmentale NF sprechen, dargelegt.

Gemeinsam wird mit dem Patienten über die Möglichkeit und den möglichen Nutzen einer genetischen Diagnostik beraten. Hierbei werden Aspekte wie ein Kinderwunsch, die notwendige Diagnostik bei Kindern und anderen Anverwandten berücksichtigt.

Gemäß des Gen-Diagnostik-Gesetzes wird gegebenenfalls eine Einwilligungserklärung unterzeichnet.

Die Patientin / der Patient und gegebenenfalls deren Familie oder Betreuer erhalten Informationen und Informationsmaterial von Patientenverbänden, die weitere Informationen, Kontakt und Unterstützung durch andere NF-Betroffene anbieten.

## **2.5 Risikokommunikation**

Im Rahmen einer genetischen Beratung ist ebenfalls die Information zu den speziellen Gefährdungen durch die genetische Erkrankung und die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen darzulegen. Eine Beurteilung des Krankheitsbildes und der wahrscheinlichen Entwicklung ist nur mit großer Vorsicht möglich angesichts der Kenntnis des hochvariablen individuellen Verlaufs.

Abhängig vom jeweiligen NF-Typus benötigen die Patienten Informationen, wie häufig bestimmte Diagnostik für Kopf, Hirnnerven, Wirbelsäule, peripheres Nervensystem und Rumpforgane empfehlenswert bzw. unbedingt notwendig sind.

- Unter dem erhöhten Hormoneinfluss während einer Schwangerschaft kann ein zuvor langsamer Tumorprogress beschleunigt werden und Symptome oder Ausfallerscheinungen verursachen, sodass kurzfristige Therapie erforderlich wird.
- Die Entwicklung eines malignen peripheren Nervenscheidentumors aus einem primär benignen Schwannom oder Neurofibrom ist selten, muss im Fall rascher Tumorvergrößerung begleitet von Schmerz zu sofortiger Diagnostik und Vorstellung bei einem Zentrum mit nervenchirurgischer Expertise führen.

## **2.6 Früherkennung**

### **2.6.1. Früherkennung von Nerventumoren**

Die Früherkennung von Nerventumoren gelingt bei oberflächlichen Tumoren sowohl klinisch durch spezielle klinische Untersuchungsmethoden gut als auch bildgebend mittels Neurosonografie und MRT-Neurografie.

### **2.6.2. Früherkennung von Neurofibromatose**

Die Früherkennung von Neurofibromatose ist bei NF 1 erleichtert durch die kutane Manifestation, die überwiegend im ersten Lebensjahr in Form von Pigmentierungsstörungen auffällig wird. Im Kleinkind- und Kindesalter wird Neurofibromatose Typ I häufig durch Pseudarthrosen, Extremitätenasymmetrien und selten, aber bedeutsam, mit einer Sehstörung durch Optikusgliome symptomatisch. Periphere Nerventumoren treten bei NF 1 häufig asymmetrisch sichtbar und als unmittelbar erkennbarer plexiformer Nerventumor auf, dies bereits oft während des Schulalters, werden prominenter während der Pubertät. Bei Neurofibromatose Typ 2 führen während der Pubertät die bilateralen Vestibularis-schwannome häufig zu Hörstörungen und Tinnitus [36]. Weiterhin treten periphere, gut sichtbare und tastbare Nerventumoren auf, die gleichfalls in der Pubertät und bis ca. zum 25. Lebensjahr biologisch besonders aktiv sind. Ebenfalls machen sich spinale Tumoren oder große kraniale Meningeome in der Adoleszenzphase bemerkbar.

### **2.7 Therapie**

Einer Therapieempfehlung geht eine sorgfältige Diagnostik des allgemeinen Zustands, der speziellen neurologischen Störung, der lokalen Raumforderung gemäß klinischer Einschätzung, Neurosonografie, gegebenenfalls elektrophysiologischer Diagnostik voraus. Jeder Nerventumor kann prinzipiell mit folgenden Strategien betreut werden:

1. Beobachtung mit spezieller zeitgerechter Kontrolle,
2. Operative Resektion unter Schonung der Nervenfunktion,
3. Operative Teilresektion und Zusatztherapie,
4. Medikamentöser Heilversuch durch systemische Therapie mit EGFR-, MEK- oder mTOR-Inhibitoren,
5. Radiotherapie,
6. Therapiekombinationen.

Aus ärztlicher Sicht zielt die Therapieentscheidung primär auf die Schonung von Nervenfunktionen, wobei sowohl kurzfristige als auch langfristige Aspekte Berücksichtigung finden. Diese Zielsetzung und die Möglichkeit diese zu erreichen, werden den Patienten klar kommuniziert. Diese funktionellen Aspekte müssen gegebenenfalls in Einklang gebracht werden mit dem individuellen Patientenwunsch, häufige Operationen möglichst zu vermeiden bzw. Behandlungspausen einlegen zu können.

### **2.8 Therapie von Nerventumoren, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten**

Das Auftreten eines peripheren Nerventumors in der Kindheit, Jugend, Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter oder das Auftreten von zwei oder mehr peripheren Nerventumoren in allen Lebensabschnitten führt unmittelbar zu dem Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen Disposition, bei der eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Nerventumoren besteht. Diese genetisch determinierten Erkrankungen, die sogenannten Neurofibromatosen, bedeuten die grundsätzliche Möglichkeit des Auftretens von Nerventumoren am selben Nerven zeitgleich oder im longitudinalen Verlauf, ferner die Möglichkeit mehrerer Nerventumoren an verschiedenen Extremitäten oder die Variante von mehreren Nerventumoren in einem Körper-Segment. Daher ist prinzipiell eine Heilung der Tumorerkrankung nicht möglich. Das Hauptaugenmerk muss sich auf die funktionelle Schonung des Tumor-tragenden Nerven und das Vermeiden von neurologischen Ausfällen und Schmerzen richten. (→ Kapitel 5)

## **3. DIAGNOSTIK**

Das Kapitel Diagnostik behandelt die diagnostischen Verfahren, von der Anamnese und klinisch neurologischen Untersuchung über die Neurophysiologie und bildgebenden Methoden wie Neurosonographie und Magnetresonanztomographie sowie die Methoden der Neuropathologie mit Histopathologie und Molekularpathologie.

### 3.1 Klinik

#### 3.1.1 Anamnese bei Erstdiagnose

#### 3.1.2 Klinisch-neurologische Untersuchung

##### 3.1.1. Anamnese bei Erstdiagnose

Bei erstmaligem Verdacht auf einen Tumor peripherer Nerven wird die Eigenanamnese des Patienten in Bezug auf Vorerkrankungen, bekannte genetische Erkrankungen, Voroperationen und eine vorangegangene Bestrahlung erhoben. Im Kontext eines möglichen Tumor-Dispositionssyndroms wird grundsätzlich nach der Familienanamnese gefragt.

Die aktuellen Beschwerden werden hinsichtlich Art und Zeitpunkt des Auftretens und der Beschwerdedynamik erfragt (Zunahme der neurologischen Funktionsausfälle, Zunahme der tastbaren Größe der Raumforderung, Veränderung der Tumorkonsistenz).

##### 3.1.2 Klinisch-neurologische Untersuchung

Eine systematische komplette klinisch-neurologische Untersuchung wird bei V.a. einen Tumor peripherer Nerven durchgeführt und dokumentiert.

Die **Inspektion** betrifft den Lokalbefund und den ganzen Körper, um mögliche Merkmale eines Tumordispositionssyndroms zu erkennen (s.a. Kapitel 3 und Kapitel 6).

Ein sichtbarer und / oder tastbarer Befund wird ebenfalls durch **Palpation** erfasst und hinsichtlich Oberfläche (glatt/uneben), Konsistenz (elastisch, weich oder hart) und besonders der Verschieblichkeit im Gewebe bewertet.

Bei Bewegungsstörungen wird die **passive Beweglichkeit** (Gelenkbeweglichkeit nach der Neutral-Null-Methode) erhoben, um den Erfolg möglicher rekonstruktiver Eingriffe und die Notwendigkeit von physio- und ergotherapeutischen Maßnahmen einschätzen zu können.

Die Untersuchung der **Sensibilität** beinhaltet die qualitative (Dysästhesie/Parästhesie) und quantitative (Hypästhesie, Anästhesie, Hyperästhesie) Erhebung. Für das genaue praktische Vorgehen verweisen wir auf entsprechende Lehrbücher. Quantitativ kann eine Klassifikation der sensiblen Regeneration nach MRC erfolgen [37].

Das **Hoffman Tinel Zeichen** ist hilfreich zur Lokalisation der Raumforderung bei nicht tastbarem Befund, zur Einschätzung des Schädigungsausmaßes des Nerven und für Hinweise bezüglich einer möglichen Nervenregeneration (Hypothese: Erregung ungeschützter Nervenenden von aussprossenden oder unzureichend bemarkten Nervenenden).

Bei der Untersuchung der **Motorik** wird besonders die Funktion der Kennmuskeln des Tumor tragenden Nerven erhoben und der Schweregrad der Läsion nach dem Medical Research Council Muscle Strength Grading System (MRC) beschrieben [37].

### 3.2 Neurophysiologie

#### 3.2.1 Indikation

#### 3.2.2 Neurophysiologische Standarddiagnostik

#### 3.2.3 Intraoperative Neurophysiologie: Spezialdiagnostik & Neuromonitoring

### Empfehlungen:

Empfehlung 3.2.1	Neu - Stand 2022
<b>Zur elektrophysiologischen Lokalisation einer fokalen Nervenläsion sollen elektroneuro-graphische Techniken eingesetzt werden mit Bestimmung der Amplituden der motorischen und sensiblen Reizantworten, idealerweise im Vergleich proximal und distal einer Läsion.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.2.2	Neu - Stand 2022
<b>Zum elektrophysiologischen Nachweis einer Demyelinisierung und zur Abschätzung des Schweregrades einer Läsion soll die Elektroneurographie eingesetzt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 3.2.3	Neu - Stand 2022
<b>Zum elektrophysiologischen Nachweis eines axonalen Schadens und zur Abschätzung des Alters einer Läsion soll die Elektromyographie eingesetzt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 3.2.4	Neu - Stand 2022
<b>Zur elektrophysiologischen Verlaufsbeobachtung einer tumorbedingten fokalen Nervenläsion / soll die Elektroneurographie mit Bestimmung der Amplituden der motorischen und sensiblen Reizantworten verwandt werden, idealerweise im Vergleich proximal und distal einer Läsion. Die alleinige Bestimmung der Nervenleitgeschwindigkeit für die Verlaufsbeobachtung ist nicht suffizient.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

### 3.2.1 Indikation

Neurophysiologische Untersuchungen spielen bei der Versorgung von Patienten mit Nerventumoren eine Rolle bei der Diagnose, zur Beurteilung der Prognose und des Verlaufs. Da ein Nerventumor in der Regel das umliegende Nervengewebe schädigt, macht er sich als fokale Nervenläsion bemerkbar, wenn er nicht primär in bildgebender Diagnostik auffällig wurde. Die neurophysiologische Diagnostik fokaler Nervenläsion ist ausgiebig in der S3-Leitlinie „**Versorgung peripherer Nervenverletzungen**“ (**S3PN**) abgehandelt, auf die ausdrücklich verwiesen wird. Hier findet sich eine Zusammenfassung der für die Versorgung von Nerventumoren wesentlichen Aspekte.

Neurophysiologie kann eingesetzt werden, um bei einer fokalen Nervenläsion den Läsionsort zu ermitteln (**Empfehlung 3.2.1**). Dazu kann die Elektroneurographie eingesetzt werden. Brauchbare Ergebnisse kann sie allerdings nur dann liefern, wenn der betroffene Nerv sowohl distal als auch proximal der Läsion einer elektrischen Reizung zugänglich ist.

Zur Prognoseabschätzung ist die Kenntnis der Läsionsart nützlich: Eine überwiegend demyelinisierende Läsion wird sich nach Beseitigung des ursächlichen Nerventumors gut zurückbilden, bei einer axonalen Läsion hängt die Rückbildungsfähigkeit vom Ausmaß und vom Alter des Schadens ab. Zum Nachweis von Demyelinisierung und zur Abschätzung des Schweregrades einer Läsion dient die Elektroneurographie (**Empfehlung 3.2.2**), zum Nachweis axonalen Schadens und zur Abschätzung seines Alters dient die Elektromyographie (**Empfehlung 3.2.3**).

Zur Verlaufsbeobachtung eignet sich die Elektroneurographie. Dabei stellt die Höhe (Amplitude) der elektrisch ausgelösten Reizantworten ein objektives Maß für den Funktionszustand des betroffenen Nerven dar. Dies ist vor allem dann gut möglich und sinnvoll, wenn vor einer evtl. Operation ein Ausgangsbefund erhoben wurde (**Empfehlung 3.2.4**). Hierbei muss freilich die nur begrenzte Messgenauigkeit der Methodik bedacht [38]

Indikationen und Möglichkeiten der intraoperativen Neurophysiologie sind in den speziellen Kapiteln zur operativen Therapie dargestellt.

### 3.2.2 Neurophysiologische Standarddiagnostik

#### Neurographie

Bei der Elektroneurographie wird ein Nerv an einer oder mehreren Orten elektrisch stimuliert und das Resultat elektrisch registriert. Für die sensible Neurographie genügt ein Reizort, abgeleitet wird von Nerven selbst. Ausgewertet werden die Höhe (Amplitude) der elektrischen Reizantworten und die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG).

Bei der motorischen Neurographie wird vom Muskel abgeleitet, die Reizantworten sind ca. 500fach größer als diejenigen der sensiblen Neurographie. Daher ist diese Methode einfacher zu handhaben. Auch bei der motorischen Neurographie werden die Amplituden der Reizantworten und die NLG bewertet.

Prinzipiell führt ein Verlust von vitalen Nervenfasern zur Herabsetzung der Amplituden der Reizantworten des betroffenen Nervs. Die Amplituden sind damit ein objektives Maß für den Schweregrad einer Läsion und macht sie folglich für Verlaufsuntersuchungen geeignet.

Neurographie: Für Verlaufsuntersuchungen eignen sich die Amplituden motorischer oder sensibler Reizantworten.

Eine Demyelinisierung, wie sie z.B. durch chronischen Druck verursacht werden kann, führt grundsätzlich zu einer Herabsetzung der NLG. Dies ist aber nur im betroffenen Nervenabschnitt der Fall! Wird wie üblich ein längerer Nervenabschnitt untersucht und ist die Läsion demgegenüber nur kurzstreckig, so ist die gemessene NLG norm [39]. Bei den meisten Nerventumoren wird folglich die alleinige Messung der NLG nutzlos sein.

Neurographie: Die alleinige Messung der NLG ist bei Nerventumoren diagnostisch insuffizient (**Empfehlung 3.2.4**).

Ein gewisser Nachteil der motorischen Neurographie liegt darin, dass der Nerv zur Bestimmung der NLG an mindestens 2 verschiedenen Orten stimuliert werden muss. Dieser Nachteil wird im hiesigen Kontext zum Vorteil: Gelingt es den Nerven sowohl proximal als auch distal einer demyelinisierenden Läsion zu stimulieren, so unterscheiden sich die so erhaltenen Reizantworten in ihre Amplitude, Dauer, und Form. Dies ist die Grundlage der Lokalisationsdiagnostik mittels Elektroneurographie.

Neurographie: Grundlage der Neurophysiologischen Lokalisationsdiagnostik ist der Vergleich der Reizantworten nach Reizung sowohl proximal als auch distal einer Läsion (**Empfehlung 3.2.1**).

#### Elektromyographie(EMG)

Für die Elektromyographie wird eine konzentrische Nadelelektrode in den zu untersuchenden Muskel eingestochen und die daraus abgeleitete elektrische Aktivität analysiert. Im Falle axonaler Läsionen (und bei Myopathien) finden sich regelmäßig pathologische Veränderungen. Im vorliegenden Kontext sind wichtig: die pathologische Spontanaktivität (PSA) und neurogen umgebaute, also aufgesplitterte oder vergrößerte, Potenziale motorischer Einheiten (PME). Nach einem Axonverlust entwickelt sich PSA nach etwa 10 bis 20 Tagen, erste aufgesplitterte PME finden sich nach etwa 6 bis 8 Wochen, vergrößerte PME erst nach Monaten. Damit ist neben dem Nachweis des Axonverlustes auch dessen – allerdings recht ungenau – zeitliche Einordnung möglich.

Elektromyographie (EMG): Die EMG ist der Goldstandard zum Nachweis axonaler Schäden peripherer Nerven.

Mittels EMG sind auch subklinische axonale Schäden nachweisbar, also solche, die (noch) nicht zu Paresen geführt haben. Damit ist EMG eine wertvolle Ergänzung der klinischen Untersuchung besonders auch dann wenn es gilt, aus dem einen Ausfallsmuster auf einen Läsionsort zu schließen.

Zur Bestimmung des Schweregrades einer Läsion ist EMG grundsätzlich nicht geeignet.

### 3.2.3 Intraoperative Neurophysiologie: Spezialdiagnostik & Monitoring

Das intraoperative Neuromonitoring bei Operationen am peripheren Nerv ergänzt die morphologische Beurteilung, die alleine nicht immer das genaue Ausmass einer Läsion anzeigt. Dies bestätigten die Untersuchung von David Kline [40], der retrospektiv Weltkriegsverletzungen untersuchte und zeigen konnte, dass bei Operationen einer Läsion in continuitate oftmals regenerierte Axone durchtrennt wurden. Hieraus ergab sich die



Schlussfolgerung, dass die morphologische Beurteilung intraoperativ durch funktionelle Untersuchungen ergänzt werden muss. Zunächst wurde die elektrische Stimulation des Ners proximal einer Läsion eingeführt mit der Beurteilung des motorischen Reizerfolgs. Bei denervierten Muskeln weit distal ist eine Beurteilung des Ausmaßes einer Reinnervation damit schlecht zu erfassen; Informationen zu sensiblen Axonen kann man so nicht erhalten. Allerdings ist diese Technik wertvoll und zu empfehlen, wenn man zum Beispiel bei der Operation eines Schwannoms den Abschnitt sucht, wo man mit geringem Risiko eine Epineurektomie durchführen kann. Mit einer bipolaren Stimulation wird am Tumor stimuliert und mittels Modifikation der Reizstärke der Bereich detektiert, der silente Axone oder nur wenige Axone mit motorischer Reaktion erkennen lässt. Dieses Verfahren ist auch intraoperativ hilfreich, um die Funktion einzelner Faszikel erkennen zu können. Nun ist aber intraoperativ die Beurteilung der motorischen Reizantwort durch die Narkose und Relaxation beeinträchtigt, weshalb die Anaesthesieverfahren hierauf abgestimmt sein müssen. Dieses Problem kann umgangen werden, wenn man die Nervenaktionspotentiale (NAP) direkt messen kann, durch eine Stimulation proximal der Läsion und Ableitung distal davon. David Kline verbesserte die Methodik, die heute Standard ist, bei intraoperativer NAP Messung im Rahmen der OP nach Nervenverletzung. Reizstärke und Amplitude des NAP korrelieren dabei mit dem Ausmaß einer Läsion, das Outcome post-OP bessert sich durch diese Anwendung. Mit dieser Technik ist es auch möglich einzelne freipräparierte Faszikel zu beurteilen. Nun wurde diese Methode auch bei Operationen von Schwannomen eingesetzt, in der Hoffnung eine postoperative Verschlechterung zu vermeiden bzw. zu minimieren, was in Analogie zum Einsatz bei Nervenverletzungen zunächst sinnvoll erschien. Eine vergleichende Untersuchung bei benignen Nervenscheidentumoren zeigte aber, dass das Neuromonitoring keinen Einfluss auf postoperative Defizite hatte, aber die Rate der Komplettresektion des Tumors schlechter war [41].

Weniger hilfreich ist das direkte EMG, da bei OP am Nerv immer sogenannte Bursts oder Trains auftreten, die eine Irritation oder Läsion des Nerven anzeigen, nicht aber das Ausmaß einer Läsion.

Bei weit proximal lokalisierten Tumoren besteht die Option durch eine kortikale Stimulation die evozierten motorischen Reizantworten zu beurteilen. Die Technik ist identisch mit dem „zentralen Neuromonitoring“. Anders als bei spinalen Läsionen zeigen schon Reduktionen der Amplitude > 50 % eine Läsion an. Der Nachweis, dass diese Methode das postoperative Ergebnis verbessert, wurde aber bisher noch nicht erbracht.

In der Diagnostik der Nerventumoren spielen die SEP eine untergeordnete Rolle. Systematische Erhebungen zum Nutzen der SEP bei einer OP eines Tumors nahe der Nervenwurzel fehlen bisher. Die Sensitivität der SEP für eine Läsion ist zudem durch die sogenannte thalamische Verstärkung reduziert.

Empfohlen ist die Stimulation des Tumorepineurium zur Detektion der optimalen Epineurektomiestelle und intraneural zur Funktionsprüfung einzelner Faszikel (**Empfehlung 3.5.2**).

### 3.3 Bildgebung mittels Neurosonographie

Dieses Kapitel behandelt die Fragestellung bildgebender Verfahren, speziell mit Blick auf Nervensonographie im Zusammenhang mit dem Verdacht oder dem Nachweis eines peripheren Nerventumors. Welche bildgebende Modalität angewandt wird, hängt auch wesentlich von der regional vorhandenen Expertise ab.

Empfehlung 3.3.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei symptomatischer Raumforderung mit Verdacht auf eine Beteiligung eines peripheren Nerven soll eine hochauflösende Bildgebung, High Resolution-Ultrasound (HR-US) oder MRT, je nach vorhandener Expertise, durchgeführt werden. Bei asymptomatischen Raumforderungen ist diese wünschenswert.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.3.2	Neu -Stand 2022
<b>MRT und Nervensonografie sind keine kompetitiven, sondern komparative Bildmodalitäten, die aufeinander aufbauen. Diese Untersuchungen sollen durch Untersuchende mit ausreichender Expertise und adäquater technischer Ausstattung durchgeführt werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.3.3	Neu -Stand 2022
<b>Tief gelegene Raumforderungen im Bereich von Plexus brachialis (Pars infraclavicularis), Plexus lumbosacralis und/ oder Rumpf sollen mittels MRT dargestellt werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## Hintergrundtext

### 3.3.1 Indikation

Die Nervensonografie ist eine rasch verfügbare, schnell und einfach anwendbare Methode, um periphere Nerven und auch deren kleinste Äste in den meisten Körperregionen verlässlich darzustellen [42, 43]. Ihr Nutzen in der Diagnostik von Engpass-Syndromen, Nervenverletzungen und auch Polyneuropathien wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien gezeigt [44-49].

Aber auch in der Diagnostik von intra- und extranervalen Tumoren hat der Nervenultraschall seine Rolle gefunden. Nicht nur in der Beobachtung von Phakomatosen, v.a. Neurofibromatosen 1 und 2 sowie Schwannomatosen hat sich diese Methodik etabliert. Auch die Darstellung anderer benignen und malignen Tumoren gelingt hiermit sicher [50, 51]. Im Folgenden soll der Ultraschall beschrieben werden, bevor auf die genaue Tumordiagnostik eingegangen werden soll.

### 3.3.2 Standard der Neurosonographie

Prinzipiell ist es möglich – je nach verwendeter Ultraschallsondenqualität – die meisten Nerven an Extremitäten und Rumpf darzustellen. Prädestiniert sind hier v.a. die Äste des Plexus brachialis an den Armen inkl. dessen Ursprung (Wurzeln C5-Th1), einzelne Hirnnerven und die großen Nerven der Beine (N. femoralis, N. ischiadicus und Äste). Limitationen erfährt der Ultraschall in tiefen Regionen (Beckenbereich), und in Regionen hinter Knochen und Luft (z.B. N. phrenicus mediastinal) wegen physikalischen Obstruktionen. Grundsätzlich funktioniert das Auffinden dezidiert peripherer Nerven über extra- wie intrakorporale Landmarken [42].

Jeder Nerv wird im Quer- und Längsschnitt beurteilt und weist im Querschnitt eine Honigwabenstruktur aus hyperechogenem Epi- und Perineurium und echoarmen Faszikeln auf: die Darstellung dieser typischen Textur gelingt mit zunehmender Schallfrequenz besser (allerdings auf Kosten der sonographischen Eindringtiefe). Im Längsschnitt ist der Nerv oftmals nur schwer von Sehnen zu unterscheiden. Zu den meisten Nerven existieren mittlerweile sowohl kindgerechte als auch adulte Referenzwerte [52, 53]. Dies ist wichtig, da Pathologien (Entzündungen, Tumoren, Kompressionen, Verletzungen) primär oft zu einer Vergrößerung

der Nervenquerschnittsfläche fokal, regional oder langstreckig führen, welche mitunter dezent sein können. Hinzu kommen oftmals Veränderungen der Echogenität, z.B. Abnahme der Faszikelechoogenität bei Ödem und Inflammation, Zyste oder frischer Einblutung sowie Zunahme der Echogenität bei intraneuraler Vernarbung, chronischer Entzündung oder Tumorbildung [54]. Die Nervensonografie ist eine bildgebende Modalität, mit welcher man Echtzeit-Bewegungen darstellen und beobachten kann; deswegen können mit Ihrer Hilfe auch Adhäsionen, Kontakt zu anderen Strukturen (Osteosynthesematerial, Knochen) oder bewegungsabhängige Kompressionen beurteilt werden [55]. Farbkodierte Duplexverfahren können darüber hinaus begleitende Gefäße, erhöhte Durchblutung oder pathologische Gefäßprofile (Stenosen, AV-Shunts) beurteilen helfen. Zunehmend geraten auch Methoden wie die Elastografie (quantitative Tools zur Beurteilung spezifischer Gewebssteifigkeiten) und kontrastmittelgestützte Verfahren (CEUS) in den Fokus.

### **3.3.3 Spezialdiagnostik mittels Neurosonographie**

Prinzipiell sind Nerventumoren leicht zu erkennen: die Zuordnung eines Tumors im anatomischen Kompartiment eines Nervens (intraneuraler Tumor) oder am anatomischen Kompartiment eines Nervens (perineuraler Tumor) sind in der Bildgebung jenseits der dezidierten Feststellung eines Tumors zwingend zu empfehlen. Basierend auf dieser Zuordnung ergeben sich jenseits von Texturanalysen schon Probabilitäten, um welche Tumorentität es sich grundsätzlich handeln kann oder welche auszuschließen sind. Weiters ergibt sich die Unterscheidung zwischen „Pseudotumoren“ (nicht neoplastisch; z.B. Neurome, intraneurale Ganglien) und eigentlichen Tumoren (neoplastisch; z.B. Schwannome, Neurofibrome); dabei helfen neben innerer Vaskularisierung (Duplextechniken) bzw. Perfusion (kontrastmittelunterstützte MRT bzw. Sonographie) neben anamnestischen Informationen, Entzündungen müssen mitunter dezidiert elaboriert werden. Die häufigsten eigentlichen Nerventumoren sind Neurofibrome und Schwannome. Rein sonografisch sind diese beiden oftmals nicht sicher voneinander zu unterscheiden [52, 53], einzelne Parameter wie Vaskularisierung, Lobularität und zystische Formationen können aber eine Tendenzeinschätzung ermöglichen [56].

Im Rahmen der Ultraschalldiagnostik bei Neurofibromatose Typ 1 imponieren klassischerweise neben großen echogemischten oft gelappt wirkenden Neurofibromen in großen oder kleinen Ästen, subkutan oder intramuskulär, sogenannte plexiforme Neurofibrome, die während der Untersuchung entlang eines Nervs in Form kleiner hypoechogener Faszikelschwellungen auftreten, welche aus unterschiedlichen Faszikeln eines Nervs entstehen. In einer größeren Fallserie konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen, wenn auftretend, meist in allen großen Nerven auftreten [57]. Große Neurofibrome können ein sogenanntes Schießscheibenmuster im Querschnitt aufweisen (Target sign); Neurofibrome haben grundsätzlich nur sehr geringe Vaskularisierungssignale (Vgl. zu Schwannomen). Besonders oligofokale Neurofibrome (oft Zufallsbefunde) weisen eine konzentrische Topographie im Verhältnis zum Ursprungsnerven auf [50].

Die Neurofibromatose Typ 2 hingegen zeigt isolierte aus einem Faszikel aufsteigend oft ovoide Tumore, die zum Teil eine beachtliche Größe annehmen können und „gesunde“ Faszikel exzentrisch zur Seite drängen (Schwannome). Diese können nicht nur im Rahmen einer NF2 oder einer Schwannomatose auftreten, sondern ebenso isoliert vorkommen. Sehr chronische Schwannome („ancient schwannoma“) zeigen zum Teil ein sehr wildes heterogenes „Innenleben“ bestehend aus Einblutungen, Zysten, festem Gewebe und Kalzifizierungen mit somit echoreichem und echoarmem Ultraschallbild. Sie wachsen verdrängend, aber nie infiltrativ. Ihre Durchblutung ist typisch sehr stark sein [52, 53, 57] und Schwannome liegen meist exzentrisch im Ursprungsnerven [50]: damit ergibt sich für den Nervenchirurgen eine Tumorseite, von welcher er ohne wesentlichen Zusatzschaden am Ursprungsnerven zugehen kann [50].

Weitere benigne Tumoren sind Perineuriome (verwachsene Nervenstruktur ohne klare abgrenzbare Faszikel, Prädisloktionsstellen Nervus ischiadikus, Plexus brachialis) oder fibrolipomatöse Tumoren (hier sehr gut abgrenzbare dunkle Faszikel mit interfaszikulären

hyperechogenen Anteilen „Salz- und Pfeffer“-Muster). Für andere Tumoren, deren Entität sehr selten ist bestehen bisher keine pathognomonischen Muster [52, 53]. Verlaufsbeobachtungen sind mittels Ultraschalles gut möglich und spielen v.a. bei der NF1, wegen der Gefahr möglicher maligner Transformationen, eine wichtige Rolle.

Maligne muskuloskelettale Tumoren zeigen im Gegensatz zu benignen oftmals eine sehr heterogene Textur (cave ancient Schwannoma) mit starker aber ungleichmässiger Durchblutung und anarchischer Gefäßarchitektur, „wildem Flussprofil“ (Stenosesignale, pseudovenöse Flüsse, AV-Shunts [58]; und oftmals schlecht abgrenzbaren Außenränder [58]. Oft erfolgt die Erstvorstellung von PatientInnen bei schon erheblicher Tumorgröße und hier fußt die Bildgebung primär auf der Zuordnung des topographischen Ursprunges: die Zuordnung einer derartigen Neoplasie kann sogar in der MRT inkonklusiv sein und besonders für maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) ist nicht selten die Sonographie der initiale Gamechanger. Beim Verdacht auf einen (malignen) muskuloskelettalen Tumor ist grundsätzlich die gezielte Biopsie Mittel der Wahl; allerdings kann die Biopsie ein erhebliches Verletzungsrisiko am Nerven selbst darstellen und ist somit in diesen speziellen Fällen nur ausnahmsweise indiziert; dabei ist die CEUS zumindest für die diagnostische Gewebsentnahme richtungsweisend [59].

Bei der NF1 (wie allerdings bei allen muskuloskelettalen Tumoren) sollen signifikantes Größenwachstum, Schmerzen und die Veränderung der Echotextur incl. verwaschener Tumorgrenzen oder veränderte Durchblutungseigenschaften in der Sonographie immer Anlass zu weiteren Schritten sein [57].

### 3.4 Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie

Dieses Kapitel behandelt die Darstellung von Nerventumoren mittels Schnittbildtechnik in Form der Magnetresonanztomographie.

Empfehlung 3.4.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei V. a. Nerventumor soll eine bildgebende Untersuchung mittels hochauflösender Neurosonographie oder MRT erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.4.2	Neu -Stand 2022
<b>Für die Durchführung einer MR-Neurographie bei Tumorverdacht soll eine Feldstärke von 3T eingesetzt und Aufnahmen vor und nach KM-Gabe in mindestens zwei Ebenen akquiriert werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.4.3	Neu -Stand 2022
<b>Tief gelegene RF im Bereich von Plexus brachialis (Pars infraclavicularis), Plexus lumbosacralis und/ oder Rumpf sollen mittels MRT dargestellt werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 3.4.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei bildmorphologischen Hinweisen auf eine maligne Entität soll eine sorgfältige Umfeld-Diagnostik erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## Hintergrundtext

### 3.4.1 Indikation

Grundsätzlich soll die Indikation zur MR-Neurographie (MRN) bei Verdacht auf einen peripheren Nerventumor im engen Austausch von Klinikern und Radiologen erfolgen, um die Untersuchungsregion, das Sequenzprotokoll sowie das differentialdiagnostische Spektrum möglichst eingrenzen zu können und in einen sinnvollen klinischen Kontext zu bringen. Eine vollständige Extremitätenuntersuchung ist sehr zeitaufwendig und belastend für den Patienten.

### 3.4.2 Nervendarstellung im MRT

#### Vorbetrachtungen

Die Bildgebung peripherer Nervenveränderungen mittels MRT hat über die vergangenen Jahre zunehmend an Bedeutung gewonnen. Erstmals wurde die direkte Nervendarstellung mittels MRT 1993 als „Bild Neurogramm“ vorgestellt [60]. Hauptprinzip ist die bestmögliche Isolierung des nervalen MR-Signals vom Umgebungsgewebe [61-63]. Dies wird typischerweise erreicht durch lange Echozeiten bei gleichzeitiger Unterdrückung des Signals des umgebenden Fettgewebes. Notwendig ist dabei eine möglichst hohe Ortsauflösung zur optimalen Darstellung der faszikulären Binnenstruktur. Es wird daher eine axiale Schichtführung orthogonal zum Nerven bei dünner Schichtdicke (idealerweise 3 mm) bevorzugt.

#### Technische Voraussetzungen

Aufgrund des besseren Signal-zu-Rausch Verhältnisses sollte grundsätzlich die Untersuchung an einem 3 T MRT angestrebt werden. Mit entsprechend adaptiertem Protokoll ist jedoch auch eine Untersuchung bei 1,5 T möglich und bei erwarteten Metallartefakten ggf. sogar von Vorteil [63]. Bislang besteht wenig Erfahrung mit Untersuchungen am Ultrahochfeld-MRT (d.h. bei 7 T und mehr) und ein gesicherter Mehrwert konnte noch nicht gezeigt werden.

Für die optimale Darstellung der zu untersuchenden Region werden dedizierte Körperspulen mit optimiertem Spulenprofil empfohlen. Wichtig ist dabei auch die Minimierung des Abstands zur interessierenden Nervenstruktur sowie ggf. Parallelbenutzung mehrerer Spuleneinheiten. Optimierte Sequenzprotokolle (siehe Tabelle 2) sollten je nach Untersuchungsregion ausgewählt werden, wobei eine Standardisierung der Untersuchungsprotokolle die Verlässlichkeit der diagnostischen Aussage erhöht und den Ablauf verbessert [48, 63, 64]. Die i.v. Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sollte bei einer Tumorfragestellung zur Einschätzung des Ausmaßes einer Nervenläsion sowie des umgebenden Narbengewebes durchgeführt werden.

**Tabelle 2: Typische klinische MR-Neurographie-Sequenzen des Plexus brachialis und der oberen Extremität. (ST: Schichtdicke, S: Anzahl der Schichten, n: Anzahl der Mittelungen).**

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	ST (mm)	Auflösung (mm <sup>2</sup> )	Field of View (mm)	S	n
Plexus bds. (SPACE STIR, coronar mit multiplanaren Rekonstruktionen)	3800	267	180	0.8	0,781 x 0,781	250	72	2
Plexus einseitig (T2 SPAIR, sagittal oblique)	5530	45		3,0	0,469 x 0,469	150	51	4
Extremitäten (T2 mit Fettsättigung, axial)	7020	52		3,0	0,300 x 0,300	130	45	3

#### Läsionstypen

Wichtigster Läsionstyp in der MRN ist die pathologische Signalerhöhung in der T2-gewichteten (T2-w) Sequenz [62]. Dabei kann das Verteilungsmuster der Nervenläsionen je nach Krankheitsentität sehr unterschiedlich sein und von mono- über oligo- bis zu multifaszikulären Befallsmustern reichen. Ferner kann zwischen kurz- und langstreckigen Veränderungen unterschieden werden. Wichtig ist außerdem die Beurteilung der Intaktheit von Hüllstrukturen sowie der faszikulären Abgrenzbarkeit, was letztlich die Differenzierung von Kontinuitäts- und Diskontinuitätsläsionen ermöglicht. Nerventumoren, frische und schwere Nervenverletzungen sowie Kontinuitäts- und Diskontinuitätsneurome weisen außerdem eine pathologische Anreicherung nach Kontrastmittelgabe auf.

Die miterfasste Muskulatur entsprechend ihrer Innervationsterritorien kann mittels eines T2-w hyperintensiven Denervierungssignals ebenfalls wertvolle Informationen zu Nervenschädigungshöhe und -ausmaß liefern sowie auch über Zeichen einer Atrophie bzw. Vakutfattersatz eine Aussage über die Zeitdauer der Nervenläsion erlauben [65, 66].

### **3.4.3.Tumordarstellung im MRT**

#### Untersuchungsstrategie allgemein

Aufnahmen sollten in mindestens 2 Ebenen durchgeführt werden, präferentiell orthogonal zur Achse des Nerven ausgerichtet. Idealerweise wird auch zumindest eine isotrope 3D-Sequenz akquiriert, um die Möglichkeit multiplanarer Rekonstruktionen nutzen zu können. Von der Sequenzwahl her sollten T2-w und T1-w Aufnahmen mit und ohne Fettsättigung im Protokoll enthalten sein. In jedem Fall sollte auch eine i.v. Kontrastmittelgabe (KM-Gabe) mit einem Gadoliniumhaltigen Kontrastmittel entsprechend den bekannten Kontraindikationen erfolgen.

#### **Befunde nach Entitäten**

##### **1. Schwannom [67, 68]**

Schwannome zeigen sich in der MRN als scharf begrenzte, bekapselte, fusiforme bis rundliche Läsionen mit einer exzentrischen Lokalisation. Sie weisen in der Signalgebung eine deutliche T2w-Hyperintensität auf; je größer der Befund ist, desto stärker tritt jedoch die inhomogene Binnenmatrix im Zentrum in den Vordergrund, so dass größere Schwannome oft eine makroskopisch zystische Degeneration aufwiesen. Entsprechend findet sich nach KM-Applikation eine ausgeprägte diffuse oder peripher betonte KM-Anreicherung mit zentralen Signalminderungen bzw. KM-Aussparungen.

## **2. Neurofibrom [67, 68]**

Das solitäre Neurofibrom zeigt sich typischerweise als scharf begrenzte, fusiform bis rundliche Nervenläsion, welche eine zentrale Lokalisation zur Nervenhauptachse ohne Kapsel aufweist. Eine T2-w Hyperintensität ist eher variabel ausgeprägt und weniger typisch zu beobachten als bei einem Schwannom. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich eine eher geringe, zentrale KM-Anreicherung.

## **3. Plexiformes Neurofibrom [69-71]**

Diffuse oder Plexiforme Neurofibrome als Subform sind insbesondere im Rahmen einer NF1 zu beobachten. Hierbei wird eine konfluierende Nervenauftreibung beobachtet, welche vom Signalverhalten denen eines solitären Neurofibroms (s.o.) entspricht, aber multiple Nervenfasern bis hin zum gesamten Plexus brachialis oder lumbosacralis überspannt. Die Hauptfunktion der wiederholten MRT-Bildgebung bei plexiformen Neurofibromen liegt in der Differenzierung und Früherkennung von einer malignen Transformation hin zu einem MPNST als Prognose-limitierenden Faktor. Die Binnenstruktur weist sowohl in der Signalgebung als auch im KM-Verhalten teilweise Heterogenitäten auf, so dass die Differenzierung von einem MPNST oft nicht leicht ist. Hier kann eine Tumervolumetrie für den longitudinalen Verlauf hilfreich sein.

## **4. Maligner peripherer Nervenscheidentumor (MPNST) [68, 72, 73]**

Beim MPNST handelt es sich typischerweise um eine sehr ausgedehnte Läsion >5 cm im längsten Durchmesser. Dabei weist der Tumor in den meisten Fällen eine unscharfe Begrenzung mit irregulären Rändern auf. Eine zentrale Lokalisation zur Nervenhauptachse ist dabei typisch. Im Signalverhalten zeigt sich eine deutliche T2-w Hyperintensität mit Irregularitäten durch Nekrosezonen. Nach KM-Gabe ist typischerweise eine ausgeprägte Anreicherung der Läsion sowie potentiell auch der Umgebung durch diffuse Infiltration des Umgebungsgewebes und eines Tumorödems zu erkennen. Da es sich beim MPNST um ein Weichteilsarkom handelt, sollte eine ergänzende Diffusionsbildgebung durchgeführt werden, die einen herabgesetzten „apparent diffusion coefficient“ (ADC) durch die hohe Zellularität ergibt. Weitere Staginguntersuchungen analog zu Weichteilsarkomen, einschließlich der Erwägung eines FDG-PET (s. unten).

## **5. Perineuriom [67, 68]**

In der MRN findet sich beim Perineuriom eine diffus der Längsachse des Nerven folgende Binnenraumforderung mit konzentrischer bis spindelförmiger Auftreibung. Wichtig ist auch eine variable, meist nur geringe bis moderate T2-w Hyperintensität, welche diesen Bildbefund oft von anderen „typischeren“ Nerventumoren unterscheidet. Die faszikuläre Nervenarchitektur ist in der MRN zumeist gut erhalten und abgrenzbar. Demgegenüber findet sich eine deutliche KM-Anreicherung der betroffenen Segmente.

## **6. Subungualer Glomustumor [74, 75]**

Da es sich beim Glomustumor um eine stark arteriell vaskularisierte Weichgewebsformation handelt, bietet sich insbesondere auch die Anfertigung einer KM-gestützten arteriellen Angiographiesequenz an. Alternativ ist auch eine native Time-of-Flight-Angiographie möglich. In der MRT zeigt sich diese Raumforderung typischerweise als scharf begrenzte, zumeist lobulierte und nur wenige Millimeter messende Läsion subungual. Gegenüber einem Hämangiom ist der Glomustumor eher etwas tiefer gelegen. Eine Arrosion der angrenzenden Phalanx ist möglich. Die Signalgebung zeigt eine deutliche T2-w Hyperintensität bei einem intermediären bis niedrigen T1w-Signal. Entsprechend ausgeprägtes KM-Enhancement, insbesondere bereits unmittelbar arteriell in der Angiographiesequenz mit „Tumor Blush“.

Andere, möglicherweise maligne subunguale Läsionen (wie bspw. das maligne Melanom) müssen differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, so dass auf Standard-Sequenzen eines Tumorprotokolls keinesfalls verzichtet werden kann.



### 3.5 Weitere bildgebende Verfahren

#### Computertomographie

Da es sich bei Tumoren des peripheren Nervensystems um Weichgewebsneubildungen handelt, ist die Beurteilung in der MRT der Computertomographie (CT) deutlich überlegen. Heutzutage besitzt die CT daher diesbezüglich lediglich ergänzende Funktion in der bildgebenden Diagnostik. Insbesondere sollte eine CT-Untersuchung bei absoluten Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung (v.a. bei einliegenden Herzschrittmachern oder anderen MRT-untauglichen Implantaten wie Neurostimulatoren etc.) oder bei spezifischen Fragestellungen mit Bezug zum Skelettsystem (knöcherne Arrosionen, Remodelling, besondere anatomische Lageverhältnisse etc.) in Betracht gezogen werden.

### 3.6 Biopsie

Empfehlung 3.6.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei V.a. einen peripheren Nerventumor aufgrund progredienter Raumforderung im Bereich oberflächlicher Nerven bzw. im Verlauf von Gefäßnervenstraßen und Nerven-Reizsymptomatik wie Schmerzen, sensiblen Störungen oder motorischen Defiziten soll keine geschlossene Biopsie vorgenommen werden (→Kap 5, Kap 8).</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

#### Hintergrundtext

Die Verdachtsdiagnose eines peripheren Nerventumors bedeutet zunächst das Vermeiden invasiver diagnostischer Maßnahmen und Ausschöpfung sämtlicher nicht invasiver diagnostischer Methoden. Sowohl die bildgebende Diagnostik mit Neuro Sonografie und MRT als auch elektrophysiologische Diagnostik kann die Hinweise auf einen Bezug zu einem Nerven bzw. eine Nerven-Affektion erhärten.

Bei klinisch und radiologisch bestehendem V.a. einen primären malignen peripheren Nervenscheidenstumor gelten die diagnostischen Regeln gemäß der AWMF Leitlinie Weichteilsarkome.

#### 3.6.1 Indikation und Kontraindikation für Biopsien bei Verdacht auf Nerventumor

Für alle oberflächlich durch Vorwölbung und Raumforderung symptomatisch werdenden Tumoren im Verlauf oder in der Nähe peripherer Nerven gilt zunächst der V.a. einen peripheren Nerventumor, da diese erheblich häufiger auftreten als andere nicht von Nerven ausgehende Raumforderungen (siehe Kapitel 9 Diagnostik und Therapie von seltenen Nerventumoren). Insbesondere am lateralen Halsdreieck, supraklavikulär, infraklavikulär und axillär sowie ebenfalls in der Leistenregion, am dorsalen Oberschenkel und der Kniekehle weisen Raumforderungen überwiegend einen Bezug zu den dort lokalisierten Nervenbahnen auf. Die Mehrzahl dieser Raumforderungen sind gutartige Nerventumoren mit langsamer Progredienz und sehr guter Prognose bei operativer Behandlung durch ein in der Nerven Chirurgie erfahrenes Team.

Besonders bei Patienten mit bekannter genetischer Konstitution und Auftreten von 2 und mehr peripheren Nerventumoren sollen neue raumfordernde Veränderungen als hoch wahrscheinlich Nerventumoren eingestuft und entsprechen diagnostiziert und behandelt werden.

Eine Biopsie, auch Ultraschall gestützt, birgt ein erhebliches Risiko eines temporären oder bleibenden Nervenschadens. Ebenfalls wird das Risiko für die Entstehung einer Nervenläsion durch eine offene Operation gesteigert durch vorausgehende geschlossene Biopsie [76].



Bei einem primären Nerventumor mit sekundärer Malignisierung und Umwandlung in einen MPNST ist ebenfalls eine geschlossene Biopsie zu vermeiden und der offenen Operation der Vorzug zu geben.

Im Falle eines primären malignen Nervenscheidenstumors bzw. eines primären Sarkoms mit Nervenbezug und bereits eingetretenen Nervenlähmungen sind das diagnostische und therapeutische Vorgehen ausführlich in der AWMF-Leitlinie Weichteilsarkome dargelegt.

### **3.6.2 Relevanz der Schnellschnittuntersuchung**

Schnellschnittuntersuchungen sind bei Weichgewebetumoren weder zur Dignitätsbeurteilung noch zur Subtypisierung oder Graduierung geeignet und werden daher nicht empfohlen. Erst nach Vorliegen der definitiven Histopathologie und molekularbiologischen Marker können Schlussfolgerungen für die weitere Therapie gezogen werden.

## **3.7 Tumorresektat**

### **3.7.1 Versand des Tumorresektats an die Pathologie/Neuropathologie**

Bei entsprechender Fragestellung (V.a. infiltratives Wachstum / Malignität) soll das Resektat vom Operateur für eine eindeutige dreidimensionale Orientierung mit Fadenmarkierungen versehen werden. Ein Einschneiden des Resektats bzw. die Entnahme kleinerer Proben für andere Untersuchungen ist insbesondere bei V.a. Malignität zu vermeiden, da dies die Beurteilung der Resektionsgrenzen stört bzw. unmöglich macht und diagnostisch entscheidende Gewebsanteile entfernt werden können.

Insbesondere Resektate mit V.a. Malignität sollten nach der Entnahme, sofern logistisch möglich, innerhalb von 1-2 Stunden unfixiert in die Neuro-/Pathologie überstellt werden. Für molekularpathologische Vergleichsuntersuchungen ist die Mitübersendung einer Blutprobe (EDTA-Blut) hilfreich (Patienteneinwilligung einholen!).

Sofern die Versendung von Nativmaterial nicht möglich ist, sollte das Gewebe für den Transport umgehend in einer ausreichenden Menge 4%igem, gepuffertem Formalin asserviert werden (Probe vollständig von Formalin bedeckt, besser 4faches Probenvolumen an Formalin zugeben). Lagerung und Transport derartig fixierter Proben sind unkritisch.

Die Probengefäße müssen eindeutig mit den Patientendaten gekennzeichnet sein.

### **3.7.2 Klinische Informationen für die Pathologie**

Vollständige Angaben auf der Untersuchungsanforderung sind Vorbedingung für die neuro-/pathologische Untersuchung (Name und Anschrift des Auftraggebers, Name und Geburtsdatum des Patienten, kurze Anamnese, ggf. Hinweis auf syndromale Erkrankung, auf vorausgegangene Operationen, klinische Fragestellung, Beschreibung des Materials: Entnahmeort, Uhrzeit, Art des Materials, ggf. Ausdruck von Röntgenbildern, Schemazeichnung zum Entnahmeort und der Orientierung der Probe).

## **3.8 Aufarbeitung des Tumorresektats**

### **3.8.1 Makroskopische Aufarbeitung (1)**

Nativmaterial wird nach Eingang umgehend von qualifizierten Neuro-/Pathologen aufgearbeitet. Fadenmarkierte Proben werden nach dem Wägen und Ausmessen zunächst auf den fadenmarkierten Seiten mit Permanent-Tinte eingefärbt (bis 5 Farben möglich). Nach Antrocknen der Farbe wird das Gewebe in 5-8 mm dicke Scheiben lamelliert und Proben für die Kryoasservierung entnommen. Danach erfolgt die Fixierung des Materials in 4%igem gepuffertem Formalin.

Bereits in Formalin angelieferte große Proben werden nach Farbmarkierung zur schnelleren Durchfixierung ebenfalls lamelliert.

Die makroskopische Beschreibung umfasst neben den Angaben zu Größe und Gewicht charakteristische Merkmale der Probe welche Informationen zum Wachstumsmuster, zur

Klassifikation und zum Grading des Tumors liefern können wie Art des angrenzenden Gewebes (Haut, Fett etc.) Wachstumsform (nodulär gekapselt, diffus infiltrativ) und sekundäre Veränderungen (Nekrosen quantifiziert nach % der Gesamtmasse, Blutungen, Narben vorausgegangener Eingriffe).

Nach Fixation werden kleine Proben in toto eingekapselt. Beim Zuschnitt größerer Proben ist auf diagnostisch relevante Veränderungen zu achten und der Probenanschnitt ist so zu wählen, dass die relevanten Areale später im histologischen Präparat angeschnitten sind.

Von großen, farbmarkierten, lamellierten Proben werden die einzelnen Gewebescheiben fotografiert, und eine Gewebescheibe aus dem Areal mit dem größten Probendurchmesser und mit für den Tumor repräsentativer Gewebeszusammensetzung wird vollständig für die Histologie eingebettet [77]. Zur einfachen Zuordnung der Paraffinpräparate zur Position auf der Gewebsscheibe sollte zusätzlich eine Fotodokumentation der einzelnen Kapsel-Teilproben erfolgen. Außerdem sollten Gewebssareale mit Verdacht auf randbildende Tumoranteile histologisch untersucht und die untersuchten Areale auf den Fotos eingezeichnet werden.

Für mögliche Nachuntersuchungen wird etwa vorhandenes Restmaterial in Formalin archiviert.

### 3.8.2 Mikroskopische Aufarbeitung des Gewebes

Das eingekapselte Formalin fixierte Gewebe wird nach Standardprotokollen entwässert und in Paraffin eingebettet. Das Paraffinmaterial wird in Blöcken ausgegossen und vom Gewebe werden 2-4 µm dicke Schnitte für die Histologie angefertigt, die mit einer Hämatoxylin-Eosin (H&E) gefärbt werden. Weitere histologische, histochemische und immunhistochemische Färbungen können entsprechend dem stufendiagnostischen Vorgehen folgen.

Die in der Immunhistochemie verwendeten Antikörper sollen für die Verwendung validiert sein (IVDR-Standard oder gleichwertig). Sofern keine internen Positivkontrollen auf immunhistochemischen Präparaten vorhanden sind, wird empfohlen eine externe Positivkontrolle – nach Möglichkeit *on-slide* – mitzuführen.

Die Diagnostik peripherer Nerventumoren umfasst die histomorphologische Begutachtung (Wachstumsmuster, Zytomorphologie), die Bestimmung definierter Antigene mittels Immunhistochemie sowie die molekulopathologische Charakterisierung der Neoplasien. Neben der Abgrenzung verschiedener peripherer Nerventumoren voneinander, kann auch der Ausschluss eines anderen nicht nervalen Weichgewebstumors erforderlich sein. Die Diagnose der Tumorentität erfolgt in Zusammenschau aller erhobenen Daten. **Tabelle 3** gibt Beispiele für typische Antigenprofile verschiedener Nerventumoren.

**Tabelle 3: Antigen-Expressionsmuster peripherer Nerventumoren**

Tumortyp	S100	GFAP	SOX10	CPI-17	EMA	CD57 / Leu7	SMARCB1 / INI1	GLUT 1	P53
Schwannom	+	+/-	+	+	(Kapsel)	+	+/-: häufiger Syndrom assoziiert	-	-
Neurofibrom	+	-	+	-	(Kapsel)	+	+	-	-
MPNST	+/-	-	+/-	-	(+) perineurale Differenzierung	+/-	- Epitheloider MPNST	-	+/-
Perineuriom	(Schwann-zellen)	-	(Schwann-zellen)	-	(+)	-	+	(+)	(+)

S100: S-100 Protein, GFAP: Saures gliafibrilläres Protein, SOX10: SRY-Box Transkriptionsfaktor 10, CPI-17: Proteinkinase C potenziert Inhibitor, EMA: Epitheliales Membran-Antigen, SMARCB1: SWI/SNF bezogener, Matrix assoziierter, Aktin abhängiger Regulator von Chromatin, Subfamilie b, Mitglied 1, GLUT1: Glukosetransporter 1, P53: Tumorsuppressorprotein p53

### 3.8.3 Histopathologische Klassifizierung und Graduierung von Nerventumoren (3)

Die histopathologische Klassifizierung und das Grading peripherer Nerventumoren soll anhand der aktuellen WHO-Klassifikation [78] erfolgen. Als Zusatzinformation sollte die ICD-O-Kodierung angefügt werden (sofern vorhanden). Soweit anwendbar sollte außerdem die aktuelle TNM-Klassifikation angegeben werden. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die verschiedenen Entitäten und ihre Dignität.

Eine valide Diagnose lässt sich nur an repräsentativen Tumorproben stellen. Stanzbiopsien reichen nicht aus, da höhergradige Tumorareale ggf. nicht erfasst sein können bzw. die Gewebsfläche nicht für die Bestimmung der erforderlichen histologischen Kriterien ausreicht (Mitoseanzahl). Dies trifft in besonderem Maße auf heterogen aufgebaute Tumoren zu.

**Tabelle 4: Entitäten peripherer Nerventumoren**

#	Tumorentität	Dignität
1	Lipomatose der Nerven	Benigne
2	Choristom des Nerven	Benigne
3	Schwannom	Benigne / maligne (Grad 1 / 3)
4	Neurofibrom	Benigne (Grad 1)
5	Hybridtumor	Benigne
6	Perineuriom	Benigne / maligne (Grad 1, 2-3)
7	Atypischer neurofibromatöser Tumor mit unklarem biologischem Potenzial	? (>1)
8	Maligner peripherer Nervenscheidentumor	FNCLCC Grading: 1-3
9	Nervenscheiden Myxom	Benigne
10	Benigner Granularzelltumor	Benigne
11	Ganglioneurom	Genigne

FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

### 3.9 Molekularpathologie

Molekulare Analysen spielen bei der Diagnostik gutartiger peripherer Nervenscheidentumoren in der Regel keine Rolle. Das histologische Bild und das immunhistochemische Profil sind im Allgemeinen ausreichend zur sicheren Diagnosestellung. Molekulare Analysen können jedoch bei malignen Tumoren, bei Tumoren mit atypischen oder malignitätsverdächtigen Merkmalen und bei der Differentialdiagnostik ungeklärter Tumorsyndrome von großem Nutzen sein.

Die neue 5te Edition der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems räumt molekularen Analysen einen großen und bislang nicht dagewesenen Stellenwert ein. Erstmals erlaubt sie prinzipiell bei histologisch nicht sicher klassifizierbaren Tumoren die Diagnosestellung anhand des DNA-Methylierungsprofils [41]. Für die häufigsten Tumoren des peripheren Nervensystems sind die charakteristischen DNA-Methylierungsprofile bekannt und im Hirntumor- bzw. Sarkomclassifier als Referenzgruppen hinterlegt (molecularneuropathology.org).

### *Maligne Tumoren*

Maligne Tumoren stellen aus mehreren Gründen die größte diagnostische Herausforderung dar.

Bei den zwei Haupttypen maligner Tumoren des peripheren Nervensystems (MPNST) sowie distinkten Subtypen (Epitheloider MPNST, Perineuraler MPNST) ist die Abgrenzung untereinander, zu gutartigen Tumoren des Nervs (z.B.: zelluläres Neurinom) und zu einer Vielzahl anderer Tumoren, insbesondere den Weichgewebssarkomen (z.B. intraneurales Synovialsarkom) aber auch den melanozytären Tumoren wichtig, jedoch aufgrund zahlreicher morphologischer Überlappung oft nicht sicher möglich.

Die wichtigsten Situationen für die Indikation molekularer Analysen sind im Folgenden dargestellt:

- Ohne Assoziation zu einer Neurofibromatose Typ 1 sollte ein histopathologisch maligner, spindelzelliger Tumor mit Assoziation zu einem peripheren Nerven UND nicht mehr als einer fleckförmigen S100/SOX10 Expression NUR in ABWESENHEIT einer für (intraneurale) Synovialsarkome typischen SS18-SSX (SSX1, SSX2, oder SSX4) Genfusion als MPNST diagnostiziert werden.
- Ohne Assoziation zu einer Neurofibromatose Typ 1 kann ein histopathologisch maligner, spindelzelliger Tumor mit Assoziation zu einem peripheren Nerven als MPNST diagnostiziert werden, WENN der Nachweis einer PRC2 Inaktivierung im Tumor gelingt. Die PRC2 Inaktivierung kann entweder molekular über den Nachweis inaktivierender Mutationen in SUZ12 und/oder EED erfolgen oder durch den Nachweis eines vollständigen immunhistochemischen Verlusts von H3K27me3.
- Ein histologisch ungeklärter Tumor kann auch anhand des DNA-Methylierungsprofils als MPNST diagnostiziert werden.
- Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines MPNST von Melanomen oder anderen melanozytären Tumoren können molekulare Analysen hilfreich sein: inaktivierenden Mutationen in *PRKAR1A* sind typisch für MPNST. Häufig ist *PRKAR1A* immunhistochemisch in den Tumorzellen verloren (Torres-Mora et al. 2014, Wang et al. 2015). MPNST tragen keine Mutationen in *GNAQ* oder *GNA11*, was die Abgrenzung zu Melanozytomen und Melanomen ermöglicht. MPNST tragen keine Mutationen in *BRAF*, *NRAS*, oder dem *TERT*-Promoter was für die Abgrenzung zu kutanen Melanomen hilfreich ist [79-81]. MPNST lassen sich auch anhand ihres DNA-Methylierungsprofils identifizieren [79].

### *Tumoren mit atypischen oder malignitätsverdächtigen Merkmalen*

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung eines ANNBP oder eines zellulären Neurinoms von einem MPNST können in histologisch grenzwertigen / unklaren Fällen molekulare Analyse hilfreich sein: ANNBP, zelluläres Neurinom und MPNST haben unterschiedliche DNA-Methylierungsprofile, nur MPNST zeigen ein komplexes chromosomales Kopiezahlprofil und nur MPNST weisen Mutationen in SUZ12 oder EED auf [82-91].

### *Ungeklärte Tumorsyndrome*

Molekulare Analysen von Tumoren können auch bei unklaren Tumorsyndromen zur Diagnostik beitragen. Diese sollten grundsätzlich in Abstimmung mit der Humangenetik erfolgen.

Insbesondere für die Klärung der Frage, ob ein postzygotisches somatisches Mosaik vorliegt, welches in humangenetischen Blutuntersuchungen nicht fassbar ist, kann die Analyse mindestens zweier anatomisch getrennter Tumormanifestationen sinnvoll sein. Lässt sich in diesen eine identische pathogene Variante nachweisen, nicht jedoch im Blut, spricht dies für das Vorliegen eines Mosaiks [92].

#### *Prognostische oder Prädiktive molekulare Marker*

Über die korrekte Klassifikation hinaus gibt es keine etablierten prognostischen oder prädiktiven molekularen Marker im Bereich der peripheren Nervenscheidentumoren. Beispielsweise ist die Frage, ob eine *SH3PXD2A-HTRA1* Fusion in Neurinomen ein Ansprechen auf MEK-Inhibitoren bedingt ungeklärt [85, 93]. Aktivierende *ERBB2* Mutationen, welche in einigen Neurofibrom-/Schwannom-Hybridtumoren vorkommen, wurden als mögliches Therapietarget für eine *ERBB2*-Inhibitor-Therapie vorgeschlagen. In einem Einzelfall wurde ein Ansprechen dokumentiert [94]. Daten aus entsprechenden klinischen Studien fehlen bislang.

#### *Individualisierte Tumorthapien*

Außerhalb der diagnostischen Molekularpathologie, deren primäres Ziel die korrekte Klassifikation des Tumors ist, gibt es verschiedene Studien für personalisierte Therapieansätze, deren Grundlage umfassende molekulare Analysen des individuellen Tumors sind (z.B. DKFZ INFORM-Studie für Kinder oder NCT-MASTER-Programm für Erwachsene). Hierbei werden das gesamte Tumorgenom und das Tumortranskriptom sequenziert und gefundene Veränderungen in einem molekularen Tumorboard bezüglich einer möglichen Eignung für eine zielgerichtete Therapie diskutiert. Eine technische Voraussetzung für den Einschluss in derartige Studien ist in der Regel das Vorhandensein von Kryopasserviertem Tumormaterial und Blut.

## **4. Therapie des solitären Nerventumors**

Dieses Kapitel behandelt die Therapiestrategien bei solitären Nerventumoren. Geleitet von der Klinik soll bei Verdacht eines Nerven-assoziierten Tumors eine zielführende Diagnostik aus Bildgebung (MRT ohne und mit KM/ Neurosonographie/ Elektrophysiologie) erfolgen, um die exakte Lagebeziehung des Tumors zum Nerven und dessen Umgebung darzustellen und die Funktionsbeeinträchtigungen zu objektivieren (→ Kapitel 3 Diagnostik).

Grundsätzlich kommen sowohl konservative als auch operative Strategien in Frage. Die Auswahl der Behandlungsform hängt maßgeblich von den Symptomen, dem individuellen Wachstumsverhalten und den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen ab. Die jeweilige Lokalisation des Tumors hat dabei einen erheblichen Einfluss auf das Vorgehen (s. Unterkapitel).

Wird eine OP-Indikation gestellt, soll der Tumor unter Einhaltung bestimmter Grundkriterien mikrochirurgisch funktionserhaltend durch Enukleation verkleinert oder komplett reseziert werden.

Nach Erläuterung der Therapiestrategien werden im Folgenden die einzelnen Körperregionen und die daraus resultierenden Besonderheiten erläutert.

### **4.1. Therapiestrategien**

#### **4.1.1 Beobachtung**

Asymptomatische Tumoren ohne bildgebende Zeichen für eine möglicherweise bestehende Malignität können bei fehlendem Wachstum beobachtet werden [95].

#### **4.1.2 Kontrollen**

91 % der Tumoren peripherer Nerven sind gutartig. In den meisten Fällen sind die Tumoren symptomatisch. Hier sind vorrangig die lokale Schwellung, Schmerzen und neurologische Ausfälle, v.a. sensibler Natur zu verzeichnen [76, 96]. Bei gutartigen Tumoren peripherer Nerven, die keinen Funktionsverlust oder Schmerzen bedingen, können regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Eine artdiagnostische Zuordnung ist trotz einer deutlichen

Verbesserung der Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik (MRT, hochauflösender Nervenultraschall, F18-FDG-PET) nicht immer eindeutig möglich [18, 97-99] (s.a. Kapitel 4). Bei fehlender artdiagnostischer Zuordnung anhand einer histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe soll daher bildgebende und klinische Kontrollen bei den Patienten mit tumorösen Läsionen peripherer Nerven erfolgen. Nach initialer Diagnosestellung soll eine Wiedervorstellung in einem kurzfristigen Intervall (3 Monate) erfolgen. Im Verlauf kann bei fehlenden Veränderungen von Größe und Symptomatik eine Intervallerweiterung erfolgen (jährlich, später 2-jährlich) [100].

#### 4.1.3 Änderung der Therapiestrategie

In den meisten Fällen präsentieren sich die solitären peripheren Nerventumoren mit Schmerzen und einer für den Patienten störenden lokalen Schwellung und Berührungsempfindlichkeit. In vielen Fällen sind sensorische Defizite, in einigen Fällen motorische Defizite apparent [76, 96, 100]. Bei Vorliegen oder Auftreten dieser ist die operative Entfernung mit dem Ziel der Kompletresektion und des Funktionserhalts (s.u.) die Therapie der Wahl.

Bei Vorliegen eines motorischen Defizits ist von einer schweren Schädigung des Trägernerven auszugehen und es sollte eine operative Therapie zur Druckentlastung des Trägernervens mit dem Ziel des Erhalts des Trägernervens erfolgen. Dies hat das Ziel weitere motorische Ausfälle zu vermeiden und eine Regeneration der motorischen Funktion zu ermöglichen. Das Vorliegen eines motorischen Defizits kann jedoch auch Hinweis für einen malignen Tumor sein, daher sollte vor der operativen Versorgung ggf. weitere Diagnostik und eine differenzierte Therapieplanung erfolgen (s. Kapitel 8).

Bei einer Größenzunahme der tumorösen Läsion in der Kontrollbildgebung sollte ebenfalls eine Änderung der Therapiestrategie mit Evaluation einer operativen Therapie durchgeführt werden [100].

#### 4.1.4 Patientenaufklärung

Die Patientenaufklärung beinhaltet allgemeine Risiken eines chirurgischen Eingriffs (Wundheilungsstörung, kosmetisch nicht zufriedenstellendes Ergebnis, überschießende Narbenbildung). Im Speziellen wird der Patient vor dem Eingriff über mögliche Risiken und das zu erwartende funktionelle Outcome beraten. Die Behandlungsergebnisse von großen Serien peripherer Nerventumoren zeigen unterschiedliche Outcome-Daten in Bezug auf die sensible und motorische Funktion sowie die Schmerzwahrnehmung [76, 96, 100, 101]. Eine retrospektive multizentrische Studie, bei der eine Auswertung der klinischen Ergebnisse der operativen Therapie durch erfahrene Chirurgen erfolgte, ergab bei 8 % einen transienten und bei 4 % einen permanent auftretenden neuropathischen Schmerz, bei 21 % transiente und bei 9 % permanente Parästhesien sowie bei 7 % transiente und bei 3 % permanente motorische Defizite. Die Aufklärung des Patienten berücksichtigt diese Größenordnungen des Auftretens von postoperativen Beschwerden (insgesamt 27 % transient, 12 % permanent) [41].

## 4.2. Operative Therapie

Statement 4.2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Raumforderungen, die suspekt auf eine lymphatische Erkrankung sind und mit potentieller Lymphknotenvergrößerung einhergehen, soll differentialdiagnostisch an die Möglichkeit des Vorliegens eines peripheren Nerventumors gedacht und in die Planung von Diagnostik und Therapie einbezogen werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 4.2.2	Neu -Stand 2022
<b>Das Ziel der operativen Therapie eines solitären benignen Nerventumors soll die Komplettresektion mit Erhalt der motorischen und der sensiblen Funktion und der Reduktion von durch den Tumor verursachten Schmerzen sein.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei Resektion eines Tumors peripherer Nerven sollen gezielte Maßnahmen zur besseren Visualisierung (Operationsmikroskop und/ oder Lupenbrille) angewendet werden, um die Beurteilung von Tumoren und assoziierten Nervenstrukturen sowie die Sicherheit der chirurgischen Resektion zu verbessern.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.4	Neu -Stand 2022
<b>Die direkte intraoperative Stimulation des Tumorepineurium soll zur Detektion der optimalen Epineurektomie-Stelle und intraneural zur Funktionsprüfung einzelner Faszikel angewandt werden, um die Sicherheit und operative Entscheidungsfindung hinsichtlich des Funktionserhalts günstig beeinflussen und soll als intraoperative elektrophysiologische Kontrolle zu optimieren.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

#### 4.2.1 Grundprinzipien der Tumorresektion

Das primäre Ziel der operativen Resektion eines peripheren Nerventumors ist die Verbesserung bzw. der Erhalt neurologischer Funktionen und möglicher Schmerzen [102]. Im Rahmen der Operation sollen daher Faktoren, die zu einer Schädigung der Nervenfunktion führen können, minimiert werden. Der Goldstandard ist die mikrochirurgische funktionserhaltende Enukleation des Schwannoms [103]. Ein besonderes Augenmerk gebührt hier der Präparation in der richtigen Schicht zur Schonung des Trägernervs. Der Funktionserhalt soll immer an erster Stelle stehen. Zudem besteht die Empfehlung, dass bestimmte Standards in der direkten OP-Vorbereitung beachtet werden. Dazu gehören Mikroskop/ Lupenbrille und eine intraoperative direkte Nervenstimulation. Optional können eine intraoperative Elektrophysiologie (s.u.) und/oder eine Hochfrequenzsonographie verwendet werden.

Folgende Schritte tragen wesentlich dazu bei, den Tumor funktionserhaltend zu enukleieren:

- Darstellung des tumortragenden Nervs proximal und distal des Tumors im Gesunden
- Stimulation des Epineuriums über dem Tumor und Detektieren eines silenten Areals mit Festlegung der Epineuriotomielinie
- Längsgerichtete Epineuriotomie: Schneidet man quer zu den Faszikeln, besteht eine erhöhte Gefahr der Faszikelläsion
- Definieren der Grenze zwischen Epineurium (Pseudokapsel) und Tumoroberfläche
- Der Tumor befindet sich intra-epineurial, liegt also im interfaszikulären Epineurium
- Proximale und distale Identifizierung des Tumor-tragenden Faszikels, mikrochirurgische Tumor-Enukleation
- Elektro-physiologische Stimulation dieses Tumor-tragenden sowie der intakten Faszikel

- Durchtrennung der tumortragenden-Faszikel jeweils im mikrochirurgisch Gesunden, Resektion des Tumors und komplette Resektion.
- KEINE „Kapselresektion“: Es herrscht Uneinigkeit bezüglich der Definition der Kapsel. Entscheidend ist, dass sich der Tumor im interfaszikulären Epineurium befindet. Die Faszikel liegen dem Tumor direkt an und können stark adhärent sein. Zudem können sie durch den Tumor aufgefasert und ausgedünnt sein und somit bei Manipulation beschädigt werden. Massive Ausfälle und neuropathische Schmerzen wären die Folge. Meist lässt sich bei der Primär-OP eine gute Abgrenzung zwischen Tumor und gesundem Nerv darstellen. Die Verwendung einer Spülung ermöglicht zum einen eine bessere Differenzierung und zum anderen eine schonendere Enukektion.
- Der entscheidende Schritt zur Vermeidung eines Rezidivs ist das Absetzen des tumortragenden Faszikels im Gesunden.

#### **4.2.2 Operative Zusatztechniken: Mikroskop und Spezialfilter**

Das Auffinden der intra-epineuralen Präparationsschicht und die Schonung der einzelnen Nervenfaszikel wird durch das Verwenden einer optischen Vergrößerung erleichtert [103-105].

In Bezug auf die Verwendung von Spezialfiltern ergaben aktuelle Studien besonders bei der operativen Therapie von Schwannomen sowie bei offenen Biopsien am Nerven eine hilfreiche Unterstützung bei der Identifikation des betroffenen Gewebes [106, 107]. Aufgrund der aktuellen Datenlage besteht jedoch keine Empfehlung zur standardmäßigen Verwendung.

#### **4.2.3 Operative Zusatztechniken: Intraoperative Neuroendoskopie**

Das Neuroendoskop kommt besonders in tiefen Lokalisationen (Retroperitoneum, Mediastinum / Thorax) zur Anwendung. Es existieren einzelne Publikationen weniger Fälle und Fallserien [108-111]. Die Autoren beschreiben, dass der tumortragende Nerv teilweise mit entfernt wurde. Prinzipiell soll bei benignen Tumoren immer eine mikrochirurgische funktionserhaltende Enukektion unter intraoperativem Monitoring angestrebt werden, sodass hier ein sorgfältiges Abwägen der Vorteile der Neuroendoskopie durch Reduktion der Zugangsmorbidität gegenüber der Übersicht und Handhabung des Tumors und des Tumortragenden Nervens erfolgen sollte.

#### **4.2.4 Operative Zusatztechniken: Intraoperative Neurophysiologie**

In großen operativen Serien konnte gezeigt werden, dass die Verwendung eines intraoperativen Neuromonitoring das postoperative Outcome der Patienten verbessert [96]. Hinsichtlich der intra-OP Elektrophysiologie herrscht unter Experten Konsens, dass eine intraoperative direkte Nervenstimulation zum Standard für eine Tumorenukektion gehört. Die Narkose soll ohne langwirksame Muskelrelaxantien durchgeführt werden, um zuverlässig eine bipolare Stimulation einsetzen zu können. Zusätzliche Diagnostik unter Einsatz eines intraoperativen EMGs (Kennmuskeln/ Sphincter) und sensibel evozierter Potentiale bietet eine weitere Möglichkeit, die Sicherheit für die Patient\*Innen zu erhöhen [112]. Eine kürzlich durchgeführte Analyse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen postoperativen Defiziten und dem Ausmaß der Resektion („gross-total resection“ GTR) ergab, dass die GTR-Rate geringer ausfiel, post-OP Defizite hingegen durch direkte Nervenstimulation nicht signifikant reduziert werden konnten [41].

Ob differenziertere Verfahren als die direkte Nervenstimulation, wie z.B. die Ableitung von SEPs, die Interpretation eines freilaufenden EMGs (ähnlich dem Fazialis Monitoring) oder die Ableitung von MEPs einen relevanten Einfluss auf das funktionelle Outcome haben, ist bislang nicht systematisch untersucht.

### **4.3 Operative Therapie solitärer Nerventumoren verschiedener Regionen**

Empfehlungen:



<b>Empfehlung 4.3.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Resektionen von Tumoren im Bereich der oberen Extremitäten soll in der Planung von Diagnostik und Therapie die optimale Schonung der sensiblen und motorischen Handfunktion besondere Berücksichtigung finden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 4.3.4.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Viszeral bzw. retroperitoneal lokalisierte Tumoren können differentialdiagnostische und zugangsbezogene Herausforderungen bedingen. Das Vorgehen soll interdisziplinär abgestimmt werden.</b>	
<b>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 1, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 4.3.4.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei kernspintomografischem Nachweis eines unklaren retroperitonealen Nerventumors bei syndromalen Patienten oder bei Patienten mit einem positiven PET Befund soll zunächst eine geschlossene Biopsie zur Diagnosesicherung erfolgen (s. Kapitel 7)</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## **4.3 Operative Therapie solitärer Nerventumoren verschiedener Regionen**

### **4.3.1 Nerventumoren der Extremitäten**

#### **4.3.1.1 Resektion**

Die Resektion von Tumoren an den Extremitäten unterliegt den o.g. Prinzipien. Im Gegensatz zu Tumoren im Bereich der Plexusregionen oder dem Retroperitoneum gelingen die Präparationen i.d.R. einfacher und das Verhältnis von Tumor zum Trägernerv ist überschaubarer.

#### **4.3.1.2 Besonderheiten**

Die Extremitäten sind häufige Manifestationsorte von peripheren Nerventumoren [96, 100, 101]. Die Tumoren fallen hier häufig frühzeitig durch eine lokale Schwellung auf. Bei vielen Patienten sind Berührungsempfindlichkeiten und neuropathische Schmerzen und ggf. auch sensible Defizite präsent. In diesen Fällen kann die operative Resektion unter o.g. Bedingungen indiziert werden.

Besonderheiten bestehen besonders bei der Versorgung von Tumoren im Bereich der Handnerven [113]. Die Lokalisation ist hier volar häufiger als dorsal. Da auch Tumoren nicht nervalen Ursprungs aufgrund einer Raumforderung und einer lokalen Nervenkompression neurologische Ausfallssymptome machen können, ist präoperativ die Zuordnung als Nerventumor nicht immer einfach bzw. sind präoperative Fehldiagnosen häufig [114-116]. Es kommen multiple Differentialdiagnosen in Frage [113, 117, 118].

Bei Tumoren der Hand besteht zum einen eine besondere Relevanz des differenzierten sensiblen und motorischen Funktionserhalts sowie der operativen Strategie in Bezug auf die zu berücksichtigen Schnittführungen [119]. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Vermeidung einer Neurombildung, die im Bereich der Hand aufgrund der mechanischen Exposition besonders schwer zu behandeln ist [120, 121]. In diesem Kontext ist bei einer Schädigung der Nerven- oder Faszikelkontinuität bei einer Tumorresektion an der Hand die dringende Notwendigkeit einer direkten Versorgung mittels Interponat oder targeted muscle reinnervation zu beachten [122-124] (s.a. AWMF Leitlinie Versorgung peripherer Nervenverletzungen 005-

010)[125]. Bei Verdacht auf einen malignen Tumor der Hand ist besondere Sorgfalt in Bezug auf die präoperative Diagnostik und die Behandlungsstrategie geboten [113, 116, 117]. Im Bereich der unteren Extremitäten bestehen ähnliche Aspekte. Bei der Tumor-bedingten Schädigung der Nervenfunktion an der unteren Extremität sind jedoch Besonderheiten aufgrund der Extremitätenlänge (insbesondere bei proximalen Läsionen) und in Bezug auf die rekonstruktiven Verfahren zu beachten (s. Kapitel rekonstruktive Verfahren).

#### **4.3.2 Kopf und Hals**

##### **4.3.2.1 Resektion**

Die chirurgische Therapie mit möglicher Komplettresektion unter den Aspekten des Funktionserhalts wird in der Literatur auch in der Kopf-Hals-Region als Therapie der Wahl beschrieben [126, 127]. Grundsätze in der operativen Therapie von Schwannomen und Neurofibromen sind im Detail bereits beschrieben.

Der Patient ist vor dem Eingriff über mögliche Risiken und das zu erwartende funktionelle Outcome zu beraten. Die Ergebnisse von großen Serien peripherer Nerventumoren im Allgemeinen zeigen unterschiedliche Outcomedaten in Bezug auf die sensible und motorische Funktion sowie die Schmerzwahrnehmung. In der Literatur sind nur Outcomedaten selektiver Fallserien in der Kopf-Hals-Region beschrieben.

##### **4.3.2.2 Besonderheiten**

Tumoren nervalen Ursprungs in der Kopf- und Hals Region sind insgesamt selten [128]. In der Literatur zeigt sich eine deutliche Prädominanz der Berichte über vermeintlich sporadische Schwannome im Vergleich zu sporadischen Neurofibromen. Es ist hier jedoch anzumerken, dass in den häufig retrospektiv formulierten Berichten keine Kriterien vermerkt sind, inwieweit andere Nerventumoren oder eine genetische Grunderkrankung der Patienten abgeklärt wurden. Es gibt nur wenige Berichte über Einzelfälle maligner peripherer Nervenscheidentumoren in der Kopf-Hals-Region [129-131].

Schwannome der Kopf- und Hals Region können nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden. Verschiedene Fachdisziplinen sind in der Behandlung von Tumoren der Kopf Hals Region involviert (Neurochirurgie, Plastische Chirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie). In der neurochirurgisch geprägten Literatur hat sich eine Zuordnung in Abhängigkeit des Trägernervs durchgesetzt. Hier sind in der Kopf-Hals-Region als mögliche Lokalisationen der N. facialis, der N. accessorius, der N. vagus, der N. hypoglossus sowie Nerven des Plexus brachialis zu nennen. In der hals-nasen-ohrenärztlichen und mund-kiefer-gesichtschirurgisch geprägten Literatur hat sich eine Zuordnung nach Lokalisation, z.B. in der Glandula parotis (N. facialis), Glandula thyroidea (N. laryngeus recurrens), im Gaumenm bzw. im vorderen und seitlichen Halsdreieck durchgesetzt. Je nach Lokalisation und Trägernerv sind Besonderheiten in der bildgebenden und funktionellen Diagnostik sowie der Behandlung und Nachsorge zu beachten [132].

##### *Kiefer, Mundhöhle, Lippen und submandibulärer Raum:*

Nerventumoren des Kiefers, der Mundhöhle, Lippen sind in der Literatur beschrieben, ebenso wie vereinzelte intraossäre Manifestationen [133-135].

Im submandibulären Raum verläuft der N. hypoglossus. Er verläuft zwischen der V. jugularis interna und der A. carotis interna zum Trigonum caroticum und weiter zur Zungenbeinmuskulatur. Hier verläuft er unter dem M. stylohyoideus und dem M. digastricus (Venter posterior) zum Trigonum submandibulare. Zwischen dem M. mylohyoideus und dem M. hyoglossus tritt er in die Zunge ein.

Schwannome und Neurofibrome in diesen Lokalisationen sind sehr selten [100] [136, 137]. Klinisch fallen sie klassischerweise durch eine Schwellung im Verlauf des Nerven und einen möglichen Verlust der Nervenfunktion mit Zungenabweichung und Sprechstörungen auf. Resektionen sollen unter den genannten Prinzipien erfolgen. Die Zungenabweichung und

Sprechstörungen können für den Patienten sehr störend sein, daher können rekonstruktive Maßnahmen z.B. durch ein Suralisinterponat bei Defekt hilfreich sein [138].

Eine wichtige Differentialdiagnose im Bereich des Halses sind Ganglioneurome [139-141].

#### *Orbitaregion:*

##### *N. supra- und infraorbitalis, intraorbitale Tumoren*

Es handelt sich hier um extrem seltene Lokalisationen von Tumoren peripherer Nerven. Die Literatur beschränkt sich auf Beschreibungen weniger Fälle [142-149].

#### *Nase/Nasennebenhöhlen*

In diesen Bereichen ist das Vorkommen peripherer Nerventumoren ebenfalls sehr selten. Die Literatur bezieht sich auf einzelne Fälle und Fallserien [150-153]. Hier sind Besonderheiten in der Zugangsplanung und die Zuhilfenahme von Zusatztechniken (Endoskop) zu berücksichtigen [154].

#### *Gaumen/Larynx/Pharynx*

Auch hier kommen periphere Nerventumoren selten vor. Sie können sich durch Stridor, Dysphagie oder Heiserkeit präsentieren. Lokalisation und Größe bestimmen die Zugangswahl (transoral vs. extern) und die Notwendigkeit von Zusatztechniken (Endoskop, Laser) oder -prozeduren (Tracheostomie z.B. bei subglottischen Prozessen) [151, 155-157]. Auch einzelne Schwannome, die in der Glandula thyroidea lokalisiert waren, wurden beschrieben [158].

#### *Gl. Parotis*

In der Glandula parotis oder infraparotisch können Nerventumoren des N. facialis oder Tumoren, die von infraparotidealen nicht fazialen Nervenästen ausgehen auftreten. Bei kleiner Tumorgroße bzw. kosmetischer Unauffälligkeit sowie erhaltener Funktion kann ein konservatives Vorgehen erfolgen. Regelmäßige MRT Kontrollen sind zu empfehlen. Die Grundsätze der Nerventumorresektion mit Enukleation und Nerverhalt sollen auch hier befolgt werden. Im Falle einer initialen Beeinträchtigung der Nervenfunktion soll die operative Resektion und ggf. rekonstruktive Maßnahmen erfolgen [159, 160] (s.a. Kapitel 11). Ein individuelles Vorgehen ist indiziert [161].

#### *Vorderes Halsdreieck* (Regio cervicalis anterior mit Trigonum submandibulare und Trigonum caroticum)

Schwellungen im vorderen Halsdreieck können z.B. durch einen Nerventumor bedingt sein, auch wenn Schwannome und Neurofibrome in diesen Lokalisationen sehr selten vorkommen [100, 136, 137]. Klinisch fallen sie klassischerweise durch eine Schwellung im Verlauf des Nerven und einen möglichen Verlust der Nervenfunktion mit Zungenabweichung und Sprechstörungen auf. Resektionen sollen unter den genannten Prinzipien erfolgen. Eine Zungenabweichung und Sprechstörungen können für den Patienten sehr störend sein, daher können rekonstruktive Maßnahmen z.B. durch ein Suralisinterponat bei Defekt hilfreich sein [138]. Eine wichtige Differentialdiagnose im Halsbereich sind Ganglioneurome [139-141] (s.a. Kapitel 9).

#### *Seitliches Halsdreieck*

Im lateralen Halsdreieck sind Nerventumoren im Bereich des *Plexus cervicobrachialis* am häufigsten. Seltener kommen Tumoren am N. *accessorius* vor. Besonders wichtig ist in diesem Bereich die Differentialdiagnose eines geschwollenen / pathologisch veränderten Lymphknotens. Es kann bei Fehleinschätzungen der Zuordnung von tastbaren Schwellungen gehäuft zu iatrogenen Nervenläsionen kommen [162-166].

Periphere Nerventumoren kommen im Verhältnis zu anderen Lokalisationen häufig in Assoziation zum *Plexus cervicobrachialis* vor. In den 2 größten publizierten Serien zu peripheren Nerventumoren wurden 141 von 397 Tumoren bzw. 145 von 442 in der Region des *Plexus cervicobrachialis* beschrieben [100, 101]; diese machen somit einen beachtlichen Anteil der insgesamt seltenen Entität aus. Schmerzen und Parästhesien sind die häufigsten

klinischen Symptome. Motorische Defizite sind bei der initialen Präsentation verhältnismäßig selten. Postoperativ konnten in der Serie von Desai durch Komplettresektion und Bruttototalresektion die Anzahl motorischer Defizite verringert und die Anzahl der Patienten mit starken Schmerzen reduziert werden [100].

Eine besondere Herausforderung stellt in dieser Lokalisation die Assoziation mit genetischen Tumorprädispositionssyndromen dar (NF 1, NF 2, Schwannomatose) (s.a. Kapitel 9). Bei Patienten mit NF 2 und Schwannomatose kommen Schwannome auch gehäuft in einem Patienten vor. Bei der NF 1 können plexiforme Neurofibrome, Hybridtumoren und MPNST auftreten. Aufgrund der erschwerten Resektionsbedingungen ist hier der Erhalt der Funktion gegenüber dem onkologischen Ergebnis abzuwägen.

Der Ausfall besonders der motorischen Funktion der oberen Extremität, die aus einer operativ bedingten Schädigung des Plexus cervicobrachialis resultieren kann, führt zu einer erheblichen Morbidität der Patienten auch in Bezug auf ihre Selbständigkeit und Selbstversorgung im Alltag und ihre Erwerbsfähigkeit [167].

Periphere Nerventumoren des *N. accessorius* sind insgesamt sehr seltene Tumoren. Noch am häufigsten in dieser Lokalisation kommen Schwannome vor.

Peripher gelegene Tumoren des *N. accessorius* präsentieren sich i.d. Regel als tastbare, schmerzlose Raumforderung der Halsregion. Sie können mit Lähmungen der vom *N. accessorius* versorgten Muskulatur einhergehen. Der *N. accessorius* verläuft extracraniell unterhalb der Foramen jugulare ventral hinter dem *M. digastricus*, zieht von dort zum *M. sternocleidomastoideus* und weiter zum *M. trapezius*, den er zusammen mit Fasern des Plexus cervicalis innerviert. Eine der häufigsten Differentialdiagnose von tastbaren Raumforderungen in dieser Region sind geschwollene oder pathologisch veränderte Lymphknoten. Fehleinschätzungen von Schwellungen in dieser Region können zu iatrogenen Accessoriusläsionen führen [168]. Zur Differenzierung und korrekten präoperativen Diagnosestellung sind der hochauflösende Nervenultraschall und das MRT (s.a. Kapitel 4) hilfreich. Die operative Therapie orientiert sich an den genannten Prinzipien der Komplettresektion mit Eukleation und Funktionserhalt.

Bei sehr großen Tumoren muss auch an den sehr seltenen MPNST gedacht werden [169].

### **4.3.3 Stamm / Thorax**

#### **4.3.3.1 Resektion**

In der klinischen Realität kommen hier auch häufig Roboter gestützte Systeme zum Einsatz, obwohl die Evidenzlage zu deren Verwendung nicht eindeutig ist [170, 171]. Je nach Lokalisation können Besonderheiten in der Zugangsplanung, insbesondere ein interdisziplinäres, offenes Vorgehen indiziert sein, um die o.g. Prinzipien der Resektion von Tumoren peripherer Nerven einzuhalten.

#### **4.3.3.2 Besonderheiten**

In der Thoraxregion sind Tumoren neuralen Ursprungs insgesamt sehr selten [172]. Benigne Tumoren in dieser Lokalisation werden nicht zwingend symptomatisch und somit nicht diagnostiziert. In der Literatur sind nur wenige Fälle von benignen Tumoren, die eine beträchtliche Größe erlangten und somit diagnostiziert wurden, beschrieben [173]. Die größten 2 Fallserien wurden bereits 1963 und 1971 publiziert [174, 175]. In der aktuelleren Literatur wurden einzelne Fallstudien von malignen Tumoren des Thorax bzw. Mediastinums berichtet [176]. Aufgrund der Zugangsmorbidität kommen hier bei der Probenentnahme auch CT gestützte Punktionstechniken (ggf. F18FDG PET geleitet, s. Kapitel Biopsie) in Frage.

### **4.3.4 Viszeralraum & Retroperitoneum**

#### **4.3.4.1 Chirurgische Behandlung**

In Analogie zu den anderen solitären Nerventumoren, ist das prinzipielle Ziel bei der OP die mikrochirurgische funktionserhaltende Eukleation unter intra-operativem Monitoring [177] (s.o.). Auch hier gilt, dass der Funktionserhalt an erster Stelle steht. Verletzungen des Plexus lumbosacralis können nicht nur sensomotorische Defizite der unteren Extremitäten und neuropathische Schmerzen verursachen, sondern auch urogenitale Dysfunktionen mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Im Zweifelsfall wäre also eine inkomplette Resektion mit anschließender Verlaufsbeobachtung und ggf. eine Radiochirurgie zu bevorzugen.

Die exakte Erfassung der individuellen Anatomie, der Ausdehnung, des Wachstumsverhaltens, von Co-Morbiditäten und die Behandlungswünsche des Patienten spielen bei der Planung von Zugang und Ausmaß der Resektion eine maßgebliche Rolle. Auf Grund der Lokalisation kann es sinnvoll sein, den Eingriff interdisziplinär zu planen.

Entscheidend ist die Darstellung aller relevanten umliegenden Strukturen des Retroperitoneums und der angrenzenden Kompartimente. Die Kontrolle über die Arterien, die Venen und die Ureteren sind von entscheidender Bedeutung. Analog zum Plexus brachialis kann es insbesondere bei Ausdehnung nach intraspinal problematisch sein, die gesunden Nervenstrukturen proximal des Tumors zu sichern. Gleiches gilt für den distalen Anteil von Tumoren, die nach extrapelvin wachsen.

Die meisten Autoren verwenden einen mono-portalen Zugang. Es gibt jedoch Berichte vor allem bei weit ausgedehnten Tumoren, denen zu Folge kombinierte Zugänge benutzt wurden [178, 179].

Eine systematische Erfassung und Einteilung der Tumoren in Bezug auf anatomische Landmarken im MRT ermöglicht eine exakte Op-Planung unter Verwendung kombinierter Zugänge [177]. Dadurch kann eine bessere Übersicht über die Nerven und die umgebende Anatomie gewonnen werden, ohne die Morbidität der Eingriffe zu erhöhen [180].

#### **4.3.4.2 Besonderheiten**

Nerventumoren und Nerven-assoziierte Tumoren des Retroperitoneums sind selten. Die Inzidenz von Schwannomen wird mit 0,7-2,7% angegeben Sarkome der gleichen Lokalisation treten in ca. 0,51/100.000 Personen/Jahr auf [181]. Genaue Angaben über andere Nerventumoren liegen nicht vor. Auf Grund der Lage können die Tumoren zum Teil symptomlos erhebliche Ausmaße erreichen, bevor sie entdeckt werden. Bei Neurofibromatose-Patienten empfiehlt sich daher eine Ganzkörper-MRT in der Ausgangsdiagnostik, um genau solche Tumoren zu detektieren und im Verlauf beurteilen zu können. Die Symptome betreffen nicht nur den eigentlichen Plexus, sondern können in seltenen Fällen durch lokale Druckwirkung auch gastrointestinale, urologische, gynäkologische und vegetative Störungen beinhalten (→ Kapitel 6).

#### **4.3.5 Haut**

Nerventumoren der Haut sind deutlich seltener andere Entitäten in dieser Lokalisation (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Malignes Melanom) [182]. Sie kommen gehäuft bei Patienten mit genetischen Tumordispositionssyndromen (insbesondere der Neurofibromatose Typ 1 vor [30, 183-185]. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit zur offenen operativen Resektion oder zur Laser-gestützten Behandlung. Andere Entitäten als Schwannome oder Neurofibrome sind das Neurothekom, bzw. Nervenscheidenmyxom – je nach S-100 Protein Expressionsstatus. Es kommt gehäuft bei Kindern vor [186-190].

## **5. Therapie multipler Nerventumoren**

### **5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle und Änderung der Therapiestrategie**

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik,

neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nervenchirurgische Beurteilung wesentlich:

#### **Empfehlungen:**

<b>Empfehlung 5.1.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei schon bekannter genetischer Konstitution bzw. schon bekannten weiteren Nerventumoren und Auftreten eines symptomatischen Nerventumors, soll eine sorgfältige klinische und neurologische Untersuchung vorgenommen und weiterführende Diagnostik veranlasst werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 5.1.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Nachweis multipler tief-sitzender Tumoren (Gefäßnervenstraßen am Oberarm und am Oberschenkel, Tumoren des Plexus brachialis, des Plexus lumbosacralis und/ oder des Rumpfes, mit thorakaler oder retroperitonealer Ausdehnung), ohne belastende oder mit sehr geringer Symptomatik soll eine Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller und bildgebender Kontrolle erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 5.1.3</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Nachweis multipler Tumoren, mit klinischer und radiologischer Progredienz einzelner Läsionen, soll die Indikation zur operativen Behandlung gestellt werden mit dem Ziel einer Dekompression und weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 5.1.4</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei Patienten mit multiplen Nerventumoren soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden (s. Kapitel 8):</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• beobachtete Vergrößerung,</li> <li>• Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen,</li> <li>• Verschlechterung der motorischen Funktion (auch intermittierend) wie Fallenlassen von Gegenständen,</li> <li>• neue und starke Schmerzen,</li> <li>• Konsistenzänderung,</li> <li>• Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (u.a. Zeichen der Denervierung im EMG → Kapitel 4.1.2.2),</li> <li>• anhaltende Ungewissheit und resultierende Belastung für den Patienten sowie</li> <li>• bei ungenügender Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.</li> </ul>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## Hintergrundtext:

### 5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle, Änderung der Therapiestrategie

#### Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren

Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren ist noch seltener als das Vorkommen eines einzelnen Nerventumors bei einer einzelnen Person und wird auf ca. 3% aller peripheren Nerventumoren (PNT) geschätzt. Multiple periphere Nerventumoren können im Verteilungsbereich einzelner Nerven an einer Extremität, einem Arm oder Bein, oder auch an verschiedenen Lokalisationen beider Körperhälften vorkommen. Sobald zwei oder mehr Nerventumoren vorliegen, ist von einer genetisch bedingten erhöhten Bereitschaft zur Ausbildung dieser Tumoren auszugehen (→ Kapitel 3 Epidemiologie), einer Neurofibromatose oder einem Mosaik einer Neurofibromatose. Ebenfalls liegt eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung mehrerer Nervenfaszikel an der Tumorgenese vor, weshalb zum einen eine klare Trennung zwischen Tumor und gesunden Nervenabschnitten erschwert oder unmöglich sein kann und zum zweiten das Risiko einer neuen Funktionsstörung durch Tumoresektion steigt.

Am häufigsten handelt es sich um ein sogenanntes *genetisches Mosaik einer Neurofibromatose*. Dabei tragen einzelne Körperzellen eine genetische Veränderung, die zur gehäuften Entstehung von Nerventumoren führt.

Deutlich seltener liegt das *Vollbild einer Neurofibromatose*, eine generalisierte Veränderung in allen Körperzellen und in den Stammzellen vor (Keimbahn-Mutation), womit die Neigung zur Nerventumor-Bildung am gesamten Körper besteht. Wenn ein Vollbild einer Neurofibromatose vorliegt, kommen dennoch typischerweise nur bei 20-30% der Patienten periphere Nerventumoren an mehreren Stellen, multifokal, vor, während bei den meisten NF-Patienten kraniale oder spinale Tumoren überwiegen.

Die stärkste biologische Aktivität weisen die Tumoren bei NF vor dem 30. Lebensjahr auf. Relativ zügiges Wachstum in dieser Lebensphase verursacht typische Symptome wie Kribbeln, ausstrahlenden Schmerz und Empfindlichkeit in der Region. Beim Auftreten oder Weiterwachsen in den folgenden Lebensdekaden ist die Symptomatik wesentlich milder.

Die individuelle Konstitution des Betroffenen und eine eventuell vorbekannte familiäre oder individuelle Neurofibromatose sind zu berücksichtigen und zu prüfen: Alle Patienten mit zwei oder mehr Nerventumoren sollen eine genetische Beratung durch einen gemäß Gen-Diagnostik-Gesetz sachkundigen Arzt erhalten (→ Kap 3).

Bei positiver Familienanamnese und/ oder Vorliegen von zwei oder mehr Tumoren ist bei allen diagnostischen und therapeutischen Schritten diese NF-Konstitution zu berücksichtigen. Sie bedeutet, dass chirurgische Radikalität für den Patienten keine Heilung erbringen kann, weshalb anstelle dieser sonst üblichen Zielsetzung die Schonung der Nervenfunktionen bei geringst-möglicher Belastung der Patienten in den Fokus rückt.

Gerade wenn mehrere Nerventumoren bei einem Patienten diagnostiziert werden, soll sorgfältig abgewogen werden, ob einer dieser Nerventumoren oder mehrere behandlungsbedürftig und operationsbedürftig sind und welche beobachtet werden können oder sollten.

In operativer Hinsicht wird eine Indikation gezielt für den progredient symptomatischen Prozess gestellt mit dem Ziel einer weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten [76, 100, 101].

## Das klinische Bild bei multiplen Nerventumoren

Bei oberflächlichen Tumoren wird von den Patienten eine Schwellung und allmähliche Größenzunahme bemerkt; zu neurologischer Symptomatik kommt es spät, zunächst bei Druck oder Berührung. Die Initial-Symptomatik bei multiplen Nerventumoren beginnt häufig mit intermittierenden Missempfindungen wie Kribbeln, elektrisierendem Gefühl, Überempfindlichkeitsgefühl oder Schmerzen [76, 191, 192]. Ebenfalls können eine Schwäche bei Alltagstätigkeiten wie Schreiben, Tasse halten etc. auffallen. In den Serien zur peripheren Nerventumoren nehmen jene bei genetischer 10 bis 20% der Fälle ein.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung werden Sensibilität, Schmerzmerkmale, Temperatur-Empfindung, motorische Kraftentfaltung und Koordination erhoben und ein Reiz-Syndrom geprüft mittels Kompressions- und Dehnungsmanövern sowie Hoffmann-Tinel-Zeichen. Die Palpation erlaubt eine Beurteilung hinsichtlich der Tumor-Abgrenzung zur Umgebung, der Verschieblichkeit und der Konsistenz des Tumors.

Wenn die multiple Situation mit Nerventumoren bestätigt ist, folgt die zusätzliche klinische Prüfung auf eine mögliche Neurofibromatose Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 (→ Kapitel 3). Wird dabei der V.a. auf das Vorliegen einer Neurofibromatose erhärtet, so werden eine Basis-Diagnostik für Neurofibromatose, eine genetische Beratung und eventuell genetische Diagnostik angeraten.

## Strategie bei multiplen Nerventumoren

Bei asymptomatischen oder symptomarmen Tumoren ohne Zeichen einer aktuellen Vergrößerung kommt eine Beobachtung durch klinisch neurologische und bildgebende Verlaufskontrollen in Betracht.

Bei symptomatischen Tumoren mit wiederholt längeren symptomfreien Intervallen kann ebenfalls eine Beobachtung erwogen werden.

Bei neu diagnostizierten Tumoren, für die mit dem Patienten und den Kollegen eine Beobachtung vereinbart wird, sind regelmäßige Kontrollen, anfänglich in 3 bis 6 Monatsabständen, langfristig bei nachgewiesener Stabilität in 1- bis 2-Jahres-Intervallen angezeigt. Führend sind dabei die klinische Befragung und neurologische Untersuchung. Ebenfalls können Neurosonografie und Neurophysiologie kontrolliert und so eine latent zunehmende Kompression der Nervenstrukturen eventuell relativ frühzeitig und vor Eintreten manifester Ausfälle identifiziert werden (→ Kapitel 4).

Besondere Kontrolle ist speziell für NF-Patientinnen während einer Schwangerschaft erforderlich, da hierunter raschere Progression vorbestehender Nerventumoren beobachtet wurde [193].

## Änderung der Therapiestrategie

Bei symptomatischen Tumoren mit klinischer Progression im Sinne anhaltender, wiederkehrender oder zunehmender Reizsymptome und insbesondere bei Schmerzen mit zunehmendem Charakter soll keine Beobachtung geplant bzw. diese abgebrochen und eine operative Behandlung, zumindest eine operative Exploration und histologische Diagnosesicherung vorbereitet werden. Hintergrund sind die Zielsetzungen eines möglichst langfristigen Funktionserhalt sowie rechtzeitigen Identifizierung einer Änderung der biologischen Tumordignität. Bei klinischem V.a. einer Funktions-relevante Beeinträchtigung des Tumor-tragenden Nerven sind Neurosonografie und Neurophysiologie sinnvolle Untersuchungsmaßnahmen, die als Basis- und Verlaufsdiagnostik dienen können (→ Kapitel 4).



Für einen Wechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie sprechen folgende Merkmale:

- eine beobachtete Vergrößerung, da eine Funktion-schonende Resektion im kleineren Tumorstadium eine günstigere Prognose hat;
- eine Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen wie Kribbeln, Schmerz, zeitweilige Schwäche (Fallenlassen von Gegenständen), da eine Funktionserholung bei Tumorsektion im frühen Stadium eine günstigere Prognose hat;
- neue und starke Schmerzen, die Zeichen einer Malignisierung sein können;
- eine Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, Latenzzunahme der NLG im betroffenen Nervenabschnitt, Denervierungszeichen im EMG → Kapitel 4.1.2.2), die am ehesten im frühen Tumorstadium rückbildungsfähig sind;
- eine Verschlechterung der motorischen Funktion, die am ehesten im frühen Stadium rückbildungsfähig ist und Zeichen einer Malignisierung/ eines malignen peripheren Nervenscheidentumors MPNST (→ Kap. 8) sein kann,
- eine ungenügende Compliance des Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.

### Patientenaufklärung

Die Patientenaufklärung soll stets drei Grundelemente beinhalten:

1. Erläuterung des bisherigen Krankheitsverlaufs und der aktuellen Befunde einschließlich der Demonstration der Bildgebung,
2. Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen,
3. Erläuterung des operativen Vorgehens in den wesentlichen Einzelheiten, hinsichtlich der Risiken, möglichen Komplikationen, zusätzlicher Therapien und des Langzeit-Management.

Die Darstellung des bisherigen Krankheitsverlaufs, des Tumors/der Tumoren soll unter Bezugnahme der subjektiv wahrgenommenen Reizsymptome, der bereits betroffenen oder zukünftig potentiell zu erwartenden/ wahrscheinlichen Funktionsminderungen vorgenommen werden. Dies soll anhand des vorliegenden Bildmaterials veranschaulicht werden. Die Erläuterung der möglichen Therapie-Optionen muss die Darstellung des mutmaßlichen weiteren spontanen Verlaufs, einer medikamentösen Behandlung (→ Kap 10), einer operativen Behandlung und einer Strahlentherapie beinhalten.

Anhand des individuellen Bildmaterials und von Schema-Zeichnungen werden Operationszugang, Identifizierung der Nervenstrukturen, Darstellung und Handhabung des Tumors einschließlich operativer Zusatztechniken (→ Kapitel 6.2.1.2) erklärt. Auf mögliche Risiken wie Blutungen, Nervenverletzung, Optionen der Nervenrekonstruktion oder Spontanheilung, notwendige Nachoperationen, Entzündungen und Infektionen wird gezielt hingewiesen.

## 5.2. Operative Therapie multifokaler Nerventumoren

Empfehlung 5.2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren sollte eine weitgehende mikrochirurgische Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 5.2.2	Neu -Stand 2022
<b>Die nervenchirurgischen Strategien bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sollen gemäß Tabelle 5 erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<p><b>Tabelle 5: Nervenchirurgische Strategie und Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen (Antoniadis, Harhaus, Assmus 2020):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Longitudinale Hautschnitte, ggf. in Abschnitten, mit weitgehender Berücksichtigung der Hautlinien und des Nervenverlaufs des Nervenhauptstamms,</li> <li>• Exposition und Identifizierung des Tumor-tragenden Nerven proximal und distal des Tumors,</li> <li>• Funktionelles Mapping durch Neurostimulation über der Tumorzirkumferenz mit Nachweis eines stummen Areals mit mikroskopischer Festlegung der Epineurotomie-Linie,</li> <li>• Longitudinale Epineurotomie unter dem Mikroskop,</li> <li>• Mikrochirurgische Tumorenukleation über schrittweise Verkleinerung und Aushöhlung,</li> <li>• gegebenenfalls wiederholte elektrophysiologische Zwischenkontrolle.</li> <li>• Bei Identifizierung mehrerer Faszikel als Tumorursprung können auch innerhalb des Tumors potentiell funktionelle, aber tumoröse Faszikel vorhanden sein (Übergang zu plexiformer Variante, → siehe Kapitel 7). Während die sog. Enukleation sonst ein sicheres Verfahren darstellt, kann diese hier das Risiko einer direkten Läsion funktioneller Faszikel bedeuten; dieses Risiko kann nur durch maximale mikroskopische Vergrößerung und wiederholte elektrophysiologische Kontrollen eingegrenzt werden. Hier muss anstelle einer Enukleation eine Biopsie oder erweiterte Biopsie zur Histologie-Sicherung und Entlastung gewählt werden (→ Kapitel 7 Plexiforme Tumoren).</li> <li>• Die elektrophysiologisch stummen Regionen können reseziert werden, bis die durch das Tumolvolumen erzeugte Nerven-Spannung erheblich reduziert ist.</li> <li>• Wenn eine Identifizierung der Grenze zwischen Epineurium und Tumoroberfläche gelingt, können die tumortragenden Faszikel proximal und distal identifiziert werden.</li> <li>• Es folgt der elektrophysiologische Ausschluss essenzieller Funktion dieser Tumorfaszikel: Durch direkte Nervenstimulation werden die funktionstüchtigen Nervenfaszikel elektrophysiologisch identifiziert, mikrochirurgisch gezielt geschont und erhalten. Nur die elektrophysiologisch „stummen“ Tumor-tragenden Faszikel werden reseziert.</li> <li>• Komplette Resektion: Wenn alle Tumor-tragenden Faszikel elektrophysiologisch stumm sind, werden diese jeweils mikrochirurgisch im Gesunden und damit der Tumor komplett reseziert.</li> <li>• Partielle Resektion: Wenn Tumor-tragende Faszikel als elektrophysiologisch aktiv identifiziert werden, die partielle Resektion des Tumors und Erhaltung tumoröser, noch funktionell relevanter Faszikel.</li> </ul>
---

## 5.2.1 Multiple Nerventumoren der Extremitäten

### 5.2.1.1 Resektion

### 5.2.1.2 Operative Zusatztechniken

Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren wird eine weitgehende Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel empfohlen.

**Ziele der Operation** sind

1. die mikrochirurgische funktionserhaltende Resektion des symptomatischen/progredienten oder suspekten Tumors/ der Tumoren und
2. die Materialgewinnung zur Diagnosesicherung.

Die nervenchirurgische Strategie und die wichtigsten operativen Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Konzeptionell ist bei der Wahl der Hautschnitte zu berücksichtigen, dass die betroffenen Patienten voraussichtlich weitere Operationen benötigen werden. Die Anwendung des Operationsmikroskops und des elektrophysiologischen Monitoring erlauben eine frühe Identifizierung der durch den Tumor verdrängten und veränderten Nerven Faszikel, sodass diese frühzeitig neurophysiologisch überprüft und umso besser geschont werden können. Beide Zusatz-techniken steigern die Sicherheit und die Perspektive für ein funktionell günstiges Ergebnis [76].

#### **Multiple Nerventumoren im Verlauf eines einzelnen Nervens:**

Multiple Nerventumoren bei genetischer Disposition treten gehäuft im Bereich von Plexus brachialis, Plexus lumbosacralis und an den Arm- und Beinerven auf. Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven kann die Identifizierung des Symptom-auslösenden Tumors schwierig sein. Im Fall von nahe beieinander liegenden Tumoren kommt die subtotale Enukleation mehrerer Tumoren über einen Zugangsweg in Betracht, in der oben beschriebenen Technik, mit Stoppen der Resektion bei Amplitudenminderung in den elektrophysiologischen Tests.

#### **Perlschnur-Formation:**

Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven in einer Perlschnur-Formation wird nach klinischer und radiologischer Einschätzung die Resektion des Haupttumors mit den deutlichsten Zeichen der Progression oder die partielle Enukleation mehrerer Tumor-„perlen“ geplant. Intraoperativ werden die betroffenen Nervenabschnitte exponiert und primär eine Dekompression unter Schonung der funktionellen, oft tumorösen Faszikel vorgenommen.

**Empfehlungsgrad:** Mehrere Literaturzitate belegen ein funktionell etwas schlechteres Outcome bei Operationen von Nerventumoren mit multiplem Vorkommen und genetischer Disposition [101]. Die schwierigere Resektabilität betrifft in erster Linie die Neurofibrome bei NF1 [76]. Um die Aussicht auf eine stabile oder gebesserte Nervenfunktion zu gewährleisten und das Risiko einer Funktionsverschlechterung so niedrig wie möglich zu halten, soll gegebenenfalls auf eine komplette Resektion verzichtet werden zugunsten einer subtotalen oder partiellen Resektion [76, 100].

#### **5.2.1.2 Operative Zusatztechniken**

Die Neurosonographie kann genutzt werden

- zur Planung des operativen Zugangs bei oberflächlichen Tumoren,
- zur Beurteilung der Tumorausdehnung bei tief-gelegenen Tumoren,
- zur Identifizierung des/ der betroffenen Nerven
- und zur Kontrolle der Resektion.

Markierungssubstanzen und Spezialfilter

- Die Visualisierung des Tumors und der Tumor-Nerven-Grenze kann mit Hilfe von Sodium-Fluorescein intravenös und durch Verwendung des YELLOW 560 nm Mikroskop-Filters verbessert werden [106, 194].

#### Intraoperative Neurophysiologie

- Neurophysiologische Techniken sind für alle Nerventumoren (mit Ausnahme rein sensibler subkutaner Nervenendasttumoren) anzuraten (→ Kapitel 4):
- die direkte Nervenstimulation mit Visualisierung der motorischen Antwort,
- die direkte Nervenstimulation mit Aufzeichnung des Muskelaktionspotentials MAP,
- die direkte Nervenstimulation mit Registrierung sensibel-evozierter Potenziale SEP oder eines sensiblen NAP und/ oder
- die trans-kranielle elektrische Stimulation mit Registrierung der motorisch evozierten Potentiale MEP.

Während bei solitären Tumoren in der Regel die reine direkte Nervenstimulation oft ausreicht, ist bei multiplen Tumoren eine komplexere Überwachung häufig angezeigt, insbesondere bei multiplen Tumoren im Verlauf eines Nerven. Sämtliche dieser Methoden werden initial vor Resektionsbeginn angewendet, um eine sog. Baseline zu erstellen. Zur Kontrolle während der Tumorverkleinerung, vor der Resektion des Tumor-tragenden Faszikels sowie ebenfalls nach dessen Resektion und am Ende der Tumorresektion zur Überprüfung des Funktionserhalts werden diese wiederholt durchgeführt und mit der Baseline verglichen.

**Empfehlungen und Evidenz aus der Literatur:** Die erste große und systematische Serie zu Nerventumoren aus der Arbeitsgruppe von David Kline [101], dem Wegbereiter der peripheren Nerven Chirurgie in Nordamerika, berichtet über 397 Nerventumoren über eine Behandlungsperiode von 30 Jahren: Hier waren 91% der Tumoren gutartig und 9% waren maligne Nerventumoren (MPNST). Die Lokalisation war an der oberen Extremität bzw. am Plexus brachialis am häufigsten, dabei traten Neurofibrome häufiger als Schwannome auf. Unter 237 Neurofibromen waren 96 (41%) NF1-assoziiert. Die Resektion von NF-assoziierten Tumoren war deutlich schwieriger. Bei diesen gelang eine komplette Resektion in 76%, und 83% zeigten eine stabile oder gebesserte neurologische Funktion.

Eine besondere Herausforderung stellten plexiforme Neurofibrome dar, bei denen auch eine Teilresektion oft nicht möglich oder für neue Defizite verantwortlich war. Ebenfalls können diese in einer Konstellation auftreten, bei der zusätzlich multiple kleinere Tumoren den Hauptnerven begleiten, womit eine Resektion ohne funktionellen Ausfall nur geringe Aussicht hat. Dennoch konnte in Einzelfällen eine Teilresektion und Druckentlastung sinnvoll sein und eine Symptombesserung erreichen.

In seiner Serie von 442 symptomatischen und chirurgisch versorgten Nerventumoren beobachtete Desai 2017 ein deutlich jüngeres Alter zum Manifestationszeitpunkt bei NF1-assoziierten Tumoren (durchschnittlich 21,8 Jahre) im Gegensatz zu non-NF-Neurofibromen (33,3 Jahre), während Schwannom-Patienten hier durchschnittlich 42,7 Jahre alt waren [100].

In einer aktuellen Serie von über 201 Nerventumoren [76] waren 175 gutartig, darunter 49 NF1-assoziiert und 21 NF3-assoziiert, was einer überproportionalen NF-Beteiligung von 40% entspricht, vergleichbar der Serie von Kim et al. 2005. Unter 19 MPNST waren 16 NF-assoziiert. Diese sehr hohen Anteile von NF-assoziierten Tumoren bzw. Patienten zeigen den hohen Zustrom der NF-Patienten an Spezialzentren wie New Orleans [101] und Toronto [76] aufgrund der deutlich schwierigeren Behandlung und daher notwendigen besonderen Expertise.

Eine komplette Resektion (gross total resection GTR) gelang nur bei 45% der Neurofibrome gegenüber 77% der Schwannome. Bei Lokalisation im Bereich des Plexus brachialis,

thoracalis oder lumbosacralis gelang die Komplettresektion seltener als bei Extremitätentumoren. Hinsichtlich der Radikalität spielte die NF-Assoziation keine wesentliche Rolle.

Motorische Defizite waren am häufigsten bei den MPNST (37%) festzustellen, auch bei 31% der Neurofibrome, deutlich seltener, bei 13%, der Schwannome.

Im Falle bereits vorbestehender Defizite trat bei keinem dieser Patienten infolge der Operation eine Verschlechterung ein, mit Ausnahme zweier MPNST-Patienten.

Bei präoperativer Normalfunktion waren jedoch bei 12 Schwannom-Operationen und 4 Neurofibrom-Operationen neue Paresen zu beobachten, häufig auch permanent.

Ein weiteres wichtiges klinisches Symptom sind senso-algetische Störungen, die ebenfalls bei Neurofibromen häufiger sind (45%) im Vergleich zu Schwannomen (30 %). Wiederum waren Verschlechterungen bei vorbestehenden Defiziten selten und seltener als neue postoperative Defizite (12 bei Schwannomen).

Das häufigste präoperative Symptom war Schmerz von neuropathischem Charakter im Versorgungsbereich des betreffenden Nerven, bei 76% der Neurofibrome, 68 % der MPNST und 58% der Schwannome; dieser wurde durch die Operation nicht verschlimmert. Neue Schmerzen traten nur in Einzelfällen, bei insgesamt 6 Tumorresektionen, auf.

Die Rezidivrate dieser Kohorte betrug 5,3% für Schwannome im Verlauf von 49,6 Monaten und 8,2% für Neurofibrome im Verlauf von 41,2 Monaten, lag also unter 10% im Verlauf von 3 ein halb bis 4 Jahren. Bei NF-assoziierten Tumoren lag das Rezidiv-Risiko höher: bei Schwannomatose bei 14,3%, bei NF1 bei 15,4%, und die höchste Rezidivrate wiesen mit 21% die MPNST auf. Im Falle nur subtotaler Resektion war dies der stärkste Prädiktor für ein Rezidivwachstum.

Eine kleinere Studie [191] fokussiert auf Schwannome und Neurofibrome im Bereich des Plexus brachialis und stellt auch hier die guten Funktionsergebnisse heraus, die, ebenso wie in den Arbeiten von Kim et al. und Guha et al., wesentlich durch die gezielte Anwendung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring erreicht werden. Ebenso plädieren Siqueira und Kollegen aufgrund ihrer Serie von 18 Plexus-Tumoren, darunter 11% mit NF, für Neuromonitoring und stellen zusätzlich den Nutzen in der Erfassung subklinischer Befunde in der präoperativen Diagnostik heraus [195].

Eine weitere große Serie berichten Montano et al. 2016 mit 173 Tumoren bei 150 Patienten. Sie erreichten überwiegend funktionelle Verbesserungen durch Tumorresektion und sahen durch komplette Resektion die beste Aussicht für neurologische Erholung und wenig Rezidiv-Risiko [196].

In einer Vergleichsstudie von 30 NF 2-assoziierten Schwannomen gegenüber 30 non-NF-Schwannomen beobachteten Bendon et al. 2014 für beide Gruppen eine hohe Inzidenz an präoperativem Schmerz, bei NF2-Assoziation jedoch in fast einem Drittel präoperative sensible und motorische Funktionsminderung, ähnlich wie in der Serie von Guha et al. 2018. Postoperativ traten häufiger neue Defizite bei den non-NF-Tumoren auf, die sich jedoch im frühen postoperativen Verlauf sämtlich auflösten, mit sehr guten, sogar leicht besseren Ergebnissen in der NF-Gruppe.

Diese aufgeführten Studien sehr erfahrener Zentren erlauben folgende **Schlussfolgerungen und Empfehlungen:**

- NF1-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome, treten durchschnittlich zwei Dekaden früher mit klinischer Symptomatik in Erscheinung als non-NF-Nerventumoren. Bei NF2-assoziierten Nerventumoren beträgt der Unterschied zur non-NF-Population nur eine Dekade [100].

- NF1-, NF2- und NF3-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome und Schwannome, verursachen Reizsymptome wie Schmerz und Parästhesie sowie neurologische Defizite.
- Eine komplette Resektion gelingt bei NF seltener (knapp 80% laut Kim et al. 2005 und Guha et al. 2018) als bei non-NF-Tumoren [76, 101].
- Bei Schwannomen besteht eine größere Aussicht auf komplette Resektion als bei Neurofibromen (unter 50% [76])
- Eine Teilresektion kann eine Stabilisierung oder Verbesserung der Symptome erreichen, jedoch auch eine anhaltende Verschlechterung auslösen.
- Die erfahrenen Zentren sprechen eine sehr klare Empfehlung für eine mikrochirurgische Operationstechnik und intra-operatives Neuromonitoring aus: Im Falle multipler Tumoren führt diese kombinierte Methode häufig zu subtotaler Resektion oder Dekompression durch Volumenreduktion [76, 191, 196], was der infiltrativen Tumorbilogie und der Zielsetzung der Funktionsschonung Rechnung trägt.

### **5.2.2 Kopf-Hals/ Stamm / Thorax / Retroperitoneum / Viszeralraum**

Für orbito-faziale Tumoren, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich/ zu fordern/ zu empfehlen, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen.

Tumoren am Kieferwinkel können den Nervus facialis und weitere Hirnnerven durch Tumorwachstum in der Schädelbasis in deren Funktion bedrohen. Sie benötigen daher besondere Expertise von in der Schädelbasischirurgie ausgewiesenen Kollegen. Eine Vorstellung in einem anerkannten Schädelbasiszentrum kann angezeigt sein.

Nerventumoren der Spinalnerven mit primär paraspinal-extraforaminärem Wachstum können durch intraforaminäre Ausdehnung in den Spinalkanal eine Myelonkompression mit Paresen und Sphinkterstörungen auslösen. Bei progredienten, auch radikulär erscheinenden Defiziten ist die primäre Zielsetzung eine Dekompression des Myelons vor einer eventuell zusätzlichen Dekompression/Verkleinerung des extraspinalen Tumoranteils.

Multiple Nerventumoren des Plexus cervicalis und des Plexus brachialis können durch Vorwachsen in die Halsweichteile Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen verursachen. Ebenfalls kann eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben oder bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen. Diese komplexen Tumorkonstellationen benötigen eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde durch ein interdisziplinäres Team von HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren mittels Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision soll mit den Patienten sorgfältig erörtert werden, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.

Kutane Tumoren bei NF 1 sollen chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen mechanischen Reizen ausgesetzt sind, Ulzerationen oder Blutungen aufweisen.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend, sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

#### **5.2.2.1 Konzept bei multiplen Tumoren der Kopf-Hals-Region**

Tumor-Behandlungen in diesem Bereich bedürfen eines individuell erarbeiteten Konzepts, meist innerhalb eines interdisziplinären Teams.

**Für orbito-faziale Tumoren**, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen [197-201]. Bei NF1 assoziierten Neurofibromen können erheblich deformierende Veränderungen überwiegend im oberen Gesichtsabschnitt und im Bereich der Orbitae entstehen. Da häufig die Haut, speziell die Lidhaut mit betroffen ist, kann meist nur eine Teilresektion vorgenommen werden. Wenn das infiltrative Tumorwachstum eine Lidptose mit Fehlstellung und Funktionsstörung des Augapfels verursacht, wünschen einige Patienten eine Enukektion und plastische Versorgung mit künstlichem Augapfel [198, 201]. Wichtigster Aspekt aus Sicht der Betroffenen ist, bei Erhaltung der Cornea-Bedeckung, die Erlangung einer funktionellen Lidöffnung [200].

**Tumoren am Kieferwinkel** benötigen besondere Expertise in der Schonung der Kapsel der Glandula parotis/ Glandula submandibularis oder Glandula sublingualis und werden daher überwiegend HNO-chirurgisch oder interdisziplinär HNO-chirurgisch und neurochirurgisch geplant und durchgeführt. Besonderes Augenmerk benötigt hierbei der Nervus facialis, der am Austritt aus dem Foramen stylomastoideum einen sehr oberflächlichen Verlauf in Richtung der Parotis nimmt. Insgesamt sind Nerventumoren in dieser Region selten; auch hier können Schwannome besser und vollständiger entfernt werden als Neurofibrome, welche wiederum meist mit genetischer Konstitution einer NF1 assoziiert sind [202] und vielfach eine Teilresektion benötigen.

**Tumoren der Hals-Gefäß-Nerven-Loge** benötigen Expertise in der Darstellung und Schonung sowohl der kaudalen Hirnnerven als auch der Arterien und Venen sowie gegebenenfalls die Notwendigkeit zu deren Rekonstruktion (→ Kap. 5).

#### **5.2.2.2 Konzept bei multiplen Tumoren von Körperstamm und Thorax**

Periphere Nerventumoren, insbesondere multiple und/oder plexiforme Neurofibrome mit einem Ursprung im Bereich der zervikalen Nervenwurzeln und/oder des Plexus brachialis verursachen neben der direkten Störung der betroffenen peripheren Nerven sekundäre Störungen durch Vorwachsen in angrenzende Geweberäume:

- Ein Vorwachsen paraspinaler/ intraforaminärer Tumoren in den Spinalkanal kann eine Myelonkompression mit Tetraparese und Sphinkterstörungen auslösen; die chirurgische Resektion ist daher indiziert; zugleich birgt diese bei NF ebenfalls größere Risiken für Morbidität und Mortalität [203-206].
- Ein Vorwachsen in die Halsweichteile verursacht Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen.

- Eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum kann zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben und andererseits bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen.

Hier ist stets eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde mit den HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen erforderlich zur Prüfung folgender Aspekte:

- Beteiligung der lateralen oder dorsalen Wirbelsäulen-Abschnitte oder intraspinales Tumorwachstum.
- Tumor-Beziehung zu A. carotis communis und Vena jugularis, Differenzierung von komprimierendem und infiltrativem Wachstum.
- Prüfung potenzieller Optionen einer Gefäß-Rekonstruktion im Falle infiltrativen Wachstums.

Aspekte werden interdisziplinär sorgfältig geprüft und ggf. diagnostische Zusatzmaßnahmen (wie MR-Angiographie, digitale Subtraktionsangiographie, KM-Computertomographie) identifiziert, eine interdisziplinäre chirurgische Strategie erarbeitet und dem Patienten verständlich vorgeschlagen vor einer gemeinsamen Entscheidung. Folgende beiden Fragen sind maßgeblich für den interdisziplinären Austausch und die Entscheidungsfindung:

1. Mit welcher Maßnahme wird für den Patienten ein Gewinn in der Behandlung der Tumorerkrankung erreicht? Ist die erzielbare Minderung des Tumolvolumens relevant für den Krankheitsverlauf/ die Prognose?
2. Mit welcher Maßnahme kann eine Stabilisierung der Nervenfunktion erreicht werden?

### **5.2.2.3 Konzept bei multiplen Tumoren von Retroperitoneum und Viszeralraum**

#### **→ Kapitel 4**

Für die Behandlung multipler Tumoren des Retroperitoneums und des Viszeralraums gelten dieselben Konzepte wie bei singulären Tumoren. Der einzige Unterschied besteht im Hinblick auf die Radikalität, die hier seltener angestrebt wird, während die Zielsetzung der Nervenschonung im Vordergrund steht.

### **5.2.3 Kutane Tumoren**

3 treten bei einem erheblichen Teil der Patienten mit Neurofibromatose Typ I auf.

Kutane Tumoren bei NF 1 können chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen oder mechanischen Reizen ausgesetzt sind.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden [207, 208]. Typischerweise hinterlassen diese Behandlungen jeweils eine pigmentarme bis weiße, etwas verhärtete, narbige Haut.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

Wesentlich ist dabei die Erhaltung einer gesunden Subkutis, um eine adäquate Wundheilung zu gewährleisten.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren durch eine der drei oben genannten Maßnahmen (Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision) ist mit den Patienten sorgfältig zu erörtern, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.



Typischerweise zeigen kutane Tumoren bei NF 1-Patienten während der Pubertät ein gesteigertes Auftreten und Wachstumsschübe; ebenfalls ist phasenweise vermehrtes Auftreten bis in das mittlere Lebensalter festzustellen.

Klinisch sind diese Tumoren überwiegend von sehr weicher Konsistenz, für einige Patienten mit erheblichem subjektivem Juckreiz verbunden. Einzelne Patienten berichten von spontanem und auf Manipulation sowie Druck auftretenden Schmerz. Ferner sind diese Tumoren durch mechanische Manipulation, beispielsweise durch Kleidungsstücke, Irritationen ausgesetzt, was zu Ulzerationen und Blutungen führen kann.

Bei Reizzuständen besteht daher grundsätzlich die Indikation zur Behandlung. Sämtliche zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen führen in der Regel zu einer subjektiven Beschwerdeverbesserung und Zufriedenheit der Patienten, bei den abladierenden Prozeduren jedoch erst nach einem längeren Intervall von mehreren Monaten.

Diese und alternative Methoden wurden in einer Literaturrecherche von Verma und Kollegen 2018 analysiert und bewertet.

Eine weitere Behandlungsmethode stellt die sogenannte photodynamische Therapie PH2-Studie dar, die bei oberflächlichen Hauttumoren am Körperstamm und den Extremitäten anwendbar ist.

Medikamentös wird ein Behandlungsversuch mit Ranibizumab analysiert, einem VEGF monoklonalen Antikörper, der Tumoren von 5-20 mm Größe betrifft. Diese Behandlung ist nicht anwendbar im Bereich von Gesicht, Kopfhaut und Axillen sowie Leisten. Studienergebnisse stehen noch aus.

Eine weitere Therapieoption besteht in der lokalen Anwendung von Rapamycin, wofür ebenfalls noch systematische Studienergebnisse abzuwarten sind.

Therapieversuche sind ferner unternommen worden mit dem Histamin-1-Rezeptor-Inhibitor Ketotifen; eine systematische Studie hierzu ist ausstehend.

## 6. Therapie plexiformer Nerventumoren

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von plexiformen Nerventumoren, welche immer für eine genetische Disposition suspekt sind und im Hinblick auf die Nervenfunktion überwiegend nur partiell oder sub-total reseziert werden können. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik und Dynamik, neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nervenchirurgische Beurteilung wesentlich.

### Empfehlungen:

Empfehlung 6.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Nachweis eines komplexen plexiformen Nerventumors soll eine Vorstellung in einem NF-Zentrum/ Zentrum für seltene Erkrankung inklusive einer genetischen Beratung empfohlen werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 6.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei plexiformem Neurofibrom soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden:</b>	

- bei progredienten neuropathischen Schmerzen und Funktionsminderung,
- bei Konsistenzänderung,
- bei Tumorwachstum von paraspinal extra-foraminär nach intraspinal mit Myelon-Kompression.
- Motorische Funktionsminderung und
- Schmerz mit zunehmender Intensität müssen als Zeichen einer möglichen Malignisierung gewertet werden, die umgehende Diagnostik und operative Sicherung erfordern (→ Kapitel 8).

Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0

### Hintergrundtext:

Plexiforme Nerventumoren treten hauptsächlich in drei verschiedenen Formen auf:

- als solitäres plexiformes Neurofibrom bei NF1,
- als komplexes plexiformes Neurofibrom bei NF1, das sämtliche Gewebeschichten von der Cutis, über die Subcutis, die Faszie bis in die Muskulatur und Gefäßnervenstraße bis zu den Spinalnerven durchsetzt,
- und als plexiformes Schwannom bei NF2 und NF3.

Plexiforme Neurofibrome sind bei NF1 am häufigsten und können indirekt bereits vermutet werden aufgrund chronischer Schmerzen und langsam progredienter Verschlechterung der Funktion. Eine Polyneuropathie ist bei dieser Patientengruppe häufiger zu beobachten [209] und kann ebenso wie die plexiformen Neurofibrome ein Hinweis auf einen schwereren Verlauf der NF1 sein mit erhöhtem Risiko einer sekundären Malignisierung.

Solitäre plexiforme Neurofibrome bei NF 1 treten am häufigsten in den tiefen Gefäßnervenstraßen ausgehend von einem Nervenhauptstamm auf. Radiologisch liegt häufig ein zentraler mittelständig im Tumor verlaufender Nerv als Ausdruck polyfaszikulärer Beteiligung in der Tumorbildung vor. Bei polyfaszikulärer Beteiligung kann chirurgisch nur eine Dekompression erreicht werden, ohne eine weitere Verschlechterung der Nervenfunktion zu verursachen.

Klinisch verursachen die Tumoren eine lokale Auftreibung mit Druckempfindlichkeit und Spannungsgefühl der Extremität. Die klinisch neurologische Untersuchung kann weitere Zeichen einer Neurofibromatose Typ I ergeben oder auch den V.a. einen solitären Tumor. Das Hoffmann-Tinel-Zeichen ist proximal und über der Läsionsregion positiv mit unangenehmen, teils elektrisierenden Miss-Empfindungen in den Arm oder bis in die Finger. Sensible Funktionsminderung kann temporär oder zunehmend oder permanent präsent sein. Die motorische Kraftprüfung kann eine algophopb bedingte Innervationsminderung, eine latente oder manifeste Parese ergeben.

An den oberen Extremitäten kann auch bei tiefsitzenden Tumoren mit Neurosonografie oft ein Nachweis für einen spindelförmigen Tumor typischerweise in der Gefäß-Nerven-Straße erbracht werden, mit etwas unregelmäßiger Begrenzung und ebenso unregelmäßigem Binnenmuster.

Elektrophysiologisch kann im Fall vermuteter latenter Paresen eine chronische Denervierung sowie Leitungsverzögerung gefunden werden (siehe Kapitel 4).

Die bildgebende Diagnostik mittels MRT und MR-Neurografie zeigt ebenfalls ein unregelmäßiges Binnenmuster, zipfelige Tumorausengrenzen und eine schlechte Differenzierung zwischen Nervenfaszikeln und Tumor. In der Neurografie kann anstelle der Verlagerung des betroffenen Nerven dessen zentrale Lage innerhalb der Tumorspindel auffallen.

Während die operative Behandlung von Neurofibromen im Vergleich zu Schwannomen generell als schwieriger gilt, gelingt eine komplette Resektion bei plexiformen Neurofibromen noch deutlich seltener [76, 101].

Das komplexe plexiforme Neurofibrom bei NF 1 erfasst und durchsetzt mehrere Gewebeschichten von den Spinalnerven bis zur Haut. Häufig sind erste Symptome anhand einer Asymmetrie, beispielsweise am Hals, bereits in frühester Kindheit erkennbar. Dabei kann eine Pigmentierungsstörung und eine teigige Veränderung der Haut vorliegen oder aber diese normal erscheinen oder erst später sichtbar betroffen werden. Das Tumorwachstum ist chronisch progredient, durchsetzt zunehmend alle Gewebeschichten und führt zu einer erheblichen Gewebeaufreibung und dem Verlust der Differenzierung durch tumoröse Umwandlung. Zugleich zeigen die primär betroffenen Spinalnerven eine chronische Funktionsminderung. Der Prozess kann sowohl schmerzhaft als auch schmerzlos sein. Neuropathische Störungen treten variabel auf, teils mit Juckreiz, Dysästhesien und Druckschmerzhaftigkeit, phasenweisen oder Dauerschmerzen.

Die häufigsten Lokalisationen sind

- Gesichtsschädel, speziell Keilbeinflügel und Orbita,
- Zervikalregion und
- Fuß, speziell die Fersenregion.

Das plexiforme Neurofibrom des Gesichtsschädels ist im frühen Kindesalter, teilweise bereits bei Geburt erkennbar durch eine Gewebevermehrung besonders des Oberlides und eine Lid-Ptoxis [197, 201]. Zugleich kann eine Keilbeinflügelagenesie bestehen, die zu einem pulsierenden Exophthalmus führt. Eine plastische Rekonstruktion des fehlenden Keilbeinflügels verbessert die Position des Augapfels und reduziert oder bringt die Pulsationen zum Verschwinden. Das plexiforme Neurofibrom dieser Region durchsetzt typischerweise nicht die Haut, sondern überwiegend die Subcutis, teilweise auch Muskulatur und Faszie. Resektionen sind ausschließlich partiell durchzuführen und müssen die Erhaltung des Lidschlusses berücksichtigen [200].

Das plexiforme Neurofibrom der Zervikalregion kann extraspinal im Bereich der Spinalnerven beginnen und bereits früh viele Gewebeschichten bis außerhalb der Faszie tumorös umwandeln. In seltenen Fällen kann das Wirbelsäulen-nahe Tumorwachstum nach intraspinal übergreifen und zu erheblicher Myelon-Kompression führen. Ebenfalls ist die Entwicklung der knöchernen HWS-Abschnitte beeinträchtigt; die erheblichen Foramen-Aufweitungen können ebenfalls die Gelenkfortsätze arrodieren und zu funktioneller Instabilität führen. In diesen Fällen haben Priorität erstens die Dekompression des Myelons und zweitens ein Konzept der langfristigen HWS-Stabilität.

Das plexiforme Neurofibrom des Fußes tritt entweder im Bereich des Mittelfußes und Fußrückens auf oder überwiegend im Bereich der Ferse. Hier ist bereits die Subcutis komplett tumorös umgewandelt und findet ebenfalls eine tumoröse Durchwanderung immer tieferer Gewebeschichten statt. Operative Maßnahmen sind wenig aussichtsreich bis gefährlich. Bei Versuchen der Teilresektion können erhebliche Wundheilungsstörungen der tumorinfiltrierten Hautgrenzen entstehen mit dem Risiko sekundärer Nekrosen bis hin zur Gefahr des Verlustes des Fußes.

Für sämtliche dieser komplexen Tumoren besteht Bedarf medikamentöser systemischer Therapie.

Sekundäre Malignisierung bei solitären plexiformen Neurofibromen oder komplex plexiformen Neurofibromen. Plexiforme Neurofibrome weisen ein erhöhtes Risiko einer sekundären Malignisierung, auch nach Jahrzehnten im benignen Tumorstadium, auf. Eine rasche Größenzunahme, starke Schmerzen und neurologische Defizite, teilweise auch B-

Symptomatik, sind hochverdächtige Indikatoren und müssen die eilige Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum zur Diagnostik und Therapie bewirken (s. Kap. 8).

Das plexiforme Schwannom bei NF 2 oder NF 3 kann typischerweise zusätzlich, neben den regulären, nicht plexiformen Schwannomen auftreten. Die Diagnose wird nicht klinisch oder radiologisch gestellt, sondern mikroskopisch und elektrophysiologisch im Rahmen der Operation: Dabei wird ein polyfaszikuläres Tumorwachstum entdeckt, mit funktionstüchtigen, auf elektrische Stimulation hin aktivierbaren Nervenfaszikeln, die in den Tumor und durch diesen hindurch ziehen. In der klinischen Symptomatik unterscheiden sich die plexiformen Schwannome nicht von den regulären Schwannomen. In chirurgischer Hinsicht gelten dieselben Prinzipien wie in den Kapiteln 5 und 6 dargestellt.

## 7. Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST

Dieses Kapitel behandelt Besonderheiten in der Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST. Die grundsätzlichen Therapieprinzipien sind in der S3-Leitlinie Adulte Weichteilsarkome dargelegt [210]. Die MPNST werden als seltener Subtyp der Weichteilsarkome (Anteil ca. 1,8%), mit am häufigsten pathologisch fehldiagnostiziert [211] woraus weitreichende therapeutische Konsequenzen für die Patienten entstehen können.

### 7.1. Therapiestrategien

#### Statements und Empfehlungen

Statement 7.1.1	Neu -Stand 2022
<b>Folgende klinische und bildgebende Kriterien weisen den Patienten als besonders gefährdet für die Entwicklung eines MPNST aus:</b> <u>Klinisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathische Schmerzen (Ruheschmerz),</li> <li>• Funktionsausfälle, insbesondere Lähmungen,</li> <li>• tastbare Größenzunahme,</li> <li>• fehlende Verschieblichkeit,</li> <li>• Konsistenzänderung.</li> </ul> <u>Bildgebend:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größenzunahme um mehr als 20% in der Volumetrie bei syndromaler Situation,</li> <li>• inhomogene Gewebetextur,</li> <li>• noduläre Läsionen innerhalb plexiformer Tumoren,</li> <li>• tiefsitzende Prozesse bei syndromaler Situation.</li> </ul>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei Verdacht auf MPNST soll die prätherapeutische Planung von Diagnostik und Therapie im interdisziplinären Tumorboard erfolgen.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei Verdacht auf MPNST sollen prätherapeutische Staging-Untersuchungen erfolgen, idealerweise mit FDG-PET.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei Verdacht auf MPNST soll eine repräsentative Gewebeentnahme (Keilbiopsie/ Inzisionsbiopsie) ggfs. unter Berücksichtigung stoffwechselaktiver Tumorareale (FDG-PET) durchgeführt werden. Nadel- und Stanzbiopsien sollen auf Grund der hohen diagnostischen Unschärfe und des Risikos iatrogenen Nervenschäden vermieden werden (Kapitel 3.6.). Eine Ausnahme können retroperitoneale Tumoren darstellen (s. Empfehlung 4.3.4.2)</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.5	Neu -Stand 2022
<b>Bei Verdacht auf MPNST und unsicherer histopathologischer Zuordnung in der Biopsie oder Resektion soll eine histopathologische Zweitmeinung in einem spezialisierten Referenzzentrum eingeholt werden (Kapitel 4.1.6.).</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

## 7.2. Operative Therapie bei MPNST

Empfehlung 7.2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei gesichertem MPNST der Extremitäten soll primär ein Extremitäten-erhaltendes Vorgehen angestrebt werden, auch wenn mit der Resektion funktionelle Einbußen verbunden sind. Die Extremitäten-Amputation ist Einzelfällen, insbesondere im Kontext einer NF-1 mit ausgedehnten malignisierten Extremitäten-Tumoren vorbehalten.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

## Hintergrundtext

Ogleich ektodermalen und nicht mesodermalen Gewebeansprungs werden die Nervenscheidentumoren mit der Neuordnung der WHO Klassifikation seit 2013 zu den Tumoren der Weichteilgewebe und Knochen eingruppiert [212]. Die grundsätzlichen Therapieprinzipien sind daher in der umfassenden S-3-Leitlinie Adulte Weichteilsarkome dargelegt. Die MPNST repräsentieren eine sehr seltene Subgruppe der adulten Weichteilsarkome. Die Gruppe der MPNST ist darüber hinaus sehr heterogen (sporadische MPNST, MPNST im Kontext einer syndromalen Erkrankung). Daher besteht ein sehr niedriger Level an Evidenz zur ihrer spezifischen Behandlung.

Auf Grund ihres anatomischen Bezuges zu den tumortragenden Nerven unterschiedlicher anatomischer Lokalisationen, ist ihre Therapie u.U. mit erheblichen funktionellen Einschränkungen und daher Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten verbunden.

Die Surveillance von Patienten mit Neurofibromatose insbesondere im Bezug auf ein frühzeitiges Erkennen einer Malignisierung von Tumoren ist relativ gut etabliert. Im klinischen

Alltag kann die histopathologische Diagnose eines MPNST insbesondere bei sporadischem Auftreten erst posttherapeutisch überraschen.

### **Risikofaktoren und Verdachtskriterien für das Vorliegen eines MPNST**

Als gesicherte Risikofaktoren gelten neben der Neurofibromatose eine vorangegangene Strahlentherapie auf Grund einer anderen Grunderkrankung [213].

In der klinischen Beurteilung sind das schnelle Tumorwachstum, das Auftreten neurologischer, insbesondere motorischer Ausfälle und/oder das Auftreten von progressiven neuropathischen Schmerzen etablierte Verdachtskriterien auch von Precursorläsionen (atypische Neurofibrome) bei NF1 [214].

Als bildgebende Kriterien sind insbesondere eine Größe über 5 cm, die tiefe, insbesondere auch rumpfnähe Lage der Tumoren, wie auch die Gewebehomogenität in der MRT-Bildgebung anzuführen [196].

### **Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf MPNST**

Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose metastasierte MPNST gehen mit einem reduzierten krankheitsspezifischen Überleben einher [215]. Bei Risikofaktoren und Verdachtskriterien für ein MPNST sollte prätherapeutisch entsprechend der Empfehlungen der S3-Leitlinie Adulte Weichteiltumoren [210] erweiterte Stagingdiagnostik erfolgen. Das 18F-FDG PET scheint sowohl im Kontext einer Neurofibromatose [216, 217], wie bei sporadischen MPNST hilfreich zu sein, um das MPNST per se, die Malignisierung plexiformer Neurofibrome und eine Metastasierung zu detektieren.

### **Therapieplanung und Patientenaufklärung bei Verdacht auf MPNST**

Bei klinischem und bildgebendem Verdacht auf MPNST erfolgt in Abgrenzung zu den sonstigen Nerventumoren eine erweiterte Diagnostik und Patientenberatung. Analog zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie adulter Weichteiltumoren [210] wird die prätherapeutische Therapieplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards vorgenommen. Die Patienten sollen in die Planung einbezogen werden und, wenn möglich die speziellen Herausforderungen insbesondere der Diagnostik verstehen. Dabei sollen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass unter Umständen die Wartezeit auf eine finale histopathologische Diagnose lang dauern kann (Referenzbegutachtung), und dass unter Umständen mehrfache Eingriffe erforderlich sein können.

Bei Verdacht auf MPNST, insbesondere bei großen und tiefsitzenden Tumoren sollte eine biotische Diagnosesicherung erfolgen. Dabei besteht bei MPNST ein Dilemma, da diese mit einer hohen diagnostischen Unsicherheit in der histopathologischen Diagnostik verbunden sind [211, 218].

Auf Nadel- und Stanzbiopsien soll bei V.a. MPNST verzichtet werden, da diese gehäuft zu biopsieassoziierten Komplikationen (neuropathische Schmerzen, verstärkte Defizite) führen, insbesondere auch zu falschen Diagnosen mit gravierenden therapeutischen Implikationen für die betroffenen Patienten [219]. Im Kontext eines MPNST soll eine Inzisionsbiopsie unter funktionserhaltenden, nervenchirurgischen Gesichtspunkten ggfs. unter Berücksichtigung von „hot spots“ im 18F-FDG PET durchgeführt werden. Bei histopathologisch diagnostischen Unsicherheiten soll eine Referenzbegutachtung des Biopsats erfolgen.

## **7.2. Operative Therapie bei MPNST**

Die operative Therapie histologisch gesicherter MPNST setzt die umfassende Aufklärung der Patienten über das Ausmaß der Resektion und die damit verbundene funktionelle Einschränkung, beispielsweise bei Resektion funktionsrelevanter Nerven voraus. Die Resektabilität und das Ausmaß der Resektion gelten analog zu den Weichteilsarkomen als unstrittige Prognosefaktoren der operativen Therapie der MPNST. Ihre Seltenheit bedingt aber wohl, dass die vorherrschende Evidenz zum Stellenwert einer chirurgischen R0 Resektion, unabhängig von der anatomischen Tumorlokalisation nicht zweifelsfrei ist [220, 221].

## 8. Therapie seltener peripherer Nerventumoren

Dieses Kapitel behandelt das Vorgehen bei sehr seltenen Nerventumoren bzw. Tumoren mit besonderem Nervenbezug oder infiltrativem Wachstum.

### 8.1 Perineuriome

#### Empfehlungen:

Empfehlung 8.1.1	Neu -Stand 2022
<b>Die Bildgebung bei V. a. Perineuriom sollte mit einem 3 Tesla MRT und mit Kontrastmittel durchgeführt werden</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.1.2	Neu -Stand 2022
<b>Aufgrund der inkompletten neurologischen Ausfälle soll eine Resektion des Perineurioms mit anschließender autologen Transplantation nicht vorgenommen werden. Es sollte vielmehr eine Faszikelbiopsie unter intraoperativen Monitoring-Bedingungen zur Diagnosesicherung erfolgen.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.1.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei Perineuriomen sollen neurologische und kernspintomografische Untersuchungen jährlich erfolgen, um den Verlauf zu kontrollieren.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

#### Hintergrundtext

##### *Allgemeines*

Intraneurale Perineuriome sind seltene, in der Regel gutartige Tumoren und sie sind seit 2000 im WHO Klassifikationssystem eingeschlossen. Sie betreffen in der Regel nur einen Nerv, einige Arbeiten berichten auch über den Befall mehrerer Nerven [222]. Maligne Perineuriome sind extrem selten [223].

Perineuriome enthalten verdickte Faszikel, die durch eine Proliferation der Perineurialzellen und Infiltration des Endoneuriums entstehen [224-226].

##### *Klinik und Diagnostik*

Diese Tumoren betreffen Kinder und junge Erwachsene. Die Patienten haben zu 90% nur inkomplette motorische Ausfälle und nur in 10% treten auch sensible Ausfälle auf [225, 226]. Für die Diagnostik ist ein 3-Tesla-MRT erforderlich. Die Tumoren zeigen ein starkes Gadolinium-Enhancement an, das sie von den hereditären und inflammatorischen Neuropathien unterscheidet. Die betroffenen Faszikel sind in der T1 Wichtung isointens und in der T2-Wichtung hyperintens [227, 228]. In der hochauflösenden Neurosonografie stellen sich die Perineuriome als segmentale hypo-echogene Auftreibungen dar. Auch die verdickten Faszikel können visualisiert werden.

Histologisch werden die Perineuriome durch ein positives Endothelial-Membrane-Antigen (EMA) gekennzeichnet. Dadurch können sie eindeutig von den Schwannomen oder

Neurofibromen unterschieden werden. In der Elektronenmikroskopie umgeben mehrere Schichten von Perineuralzellen die myelinisierten und nicht myelinisierten Nervenfasern [229].

Nach einer aktuellen genetischen Analyse an 16 Perineuriomen zeigten 62,5% eine Mutation an der WD-40 Domäne des TRAF7 Proteins, ähnlich wie bei den Meningeomen, bei 12,5 % fanden sich multiple Chromosomenmutationen inklusive des Chromosoms 22q. In einem Viertel der Fälle fand sich keine Mutation. Interessant war, dass alle Tumoren den gleichen histologischen Befund zeigten [230].

#### *Therapie*

Die Behandlung der intraneuralen Perineuriome wird kontrovers diskutiert.

Einige Autoren empfehlen die Resektion des Perineurioms ohne oder mit autologer Transplantation [231, 232]. In einer Arbeit mit Resektion der Perineuriome und anschließender autologer Transplantation waren die Ergebnisse nicht befriedigend [233]. Grund dafür ist, dass die Grenzen der Perineuralzellproliferation nicht genau zu definieren sind.

Aus dem o.g. Grund und der Tatsache, dass die neurologischen Ausfälle inkomplett sind und diese Tumoren in der Bildgebung über viele Jahre stabil bleiben, wird heute keine Tumoresektion empfohlen. Um die Diagnose zu sichern und sie differenzialdiagnostisch von anderen Entitäten (z.B. Amyloidome, Lymphome, intrafaszikuläre Neurofibrome, Choristome und hypertrophe Neuropathien) zu unterscheiden ist eine Faszikelbiopsie nach einer Neurolyse indiziert [225, 226]. Eine langstreckige Epineuriotomie zur Entlastung der verdickten Faszikel könnte ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

#### *Ergebnisse*

Langzeitige postoperative klinische und kernspintomografische Untersuchungen zeigen unveränderte Befunde [226]. Eine aktuelle retrospektive Studie ergab, dass das sehr langsame Wachstum des Tumors im MRT nicht mit dem klinischen Bild korreliert [234].

#### **Eckpunkte**

- Die Tumoren betreffen meist Kinder und junge Erwachsene.
- Die neurologischen Störungen sind in den meisten Fällen motorisch und inkomplett.
- Die Tumoren sind in der überwiegenden Zahl benigne, und sie können sehr langstreckig sein.

## **8.2 Aggressive Fibromatose/ Desmoide**

<b>Empfehlung 8.2.1</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei V. a. aggressive Fibromatose mit Nervenbeteiligung soll eine MRT Untersuchung erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

<b>Empfehlung 8.2.2</b>	<b>Neu -Stand 2022</b>
<b>Bei V. a. eine aggressive Fibromatose im Bereich des Plexus brachialis und Plexus lumbosacralis soll eine operative Exploration zur histologischen Diagnosesicherung, evtl. eine Teilresektion empfohlen werden. Eine komplette Tumoresektion ist in der Regel nicht möglich.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	



Empfehlung 8.2.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei nachgewiesener aggressiver Fibromatose sollten alternative Behandlungen wie Radiatio, Chemotherapie und Pharmakotherapie in Erwägung gezogen werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

## Hintergrundtext

[235]Die Aggressive Fibromatose (AF) ist eine gutartige Neubildung bindegewebigen Ursprungs, die aber lokal aggressiv und destruierend wächst und eine hohe Rezidivneigung aufweist. Metastasen sind eine Rarität [236-239].

Sie ist eine sehr seltene Erkrankung mit deutlich weniger als einer Neuerkrankung pro 100.000 Einwohner pro Jahr (TDTWG).

Die Erkrankung tritt bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern auf [235]. Die höchste Inzidenz erreicht die AF in der vierten Lebensdekade, das Auftreten von Desmoiden wurden aber in allen Altersklassen vom Kindesalter bis zum hohen Alter beschrieben [235, 240].

Die Ätiologie der AF ist bis heute nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass ein hormoneller Einfluss bei Frauen die Ursache sein könnte [238]. Eine genetische Ursache wird auch diskutiert [238]. Etwa ein Viertel der Desmoidtumoren scheint sich aus Narbengewebe nach vorangegangenen Trauma, zu entwickeln [236].

Die häufigste Manifestation der AF an Nerven ist die Abdominalregion, Nacken und Brustwandregion. Bei den zwei letzten Lokalisationen kann der Plexus brachialis betroffen sein. Die Plexusanteile sind vom Tumor umwachsen oder infiltriert [239, 241].

In der Diagnostik stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl dar. Sie ermöglicht sowohl eine präzise Ausdehnungs- und Größenbestimmung des Tumors, als auch die Abgrenzung zu benachbarten Strukturen. Die AF zeigt ein unspezifisches Signal in der T1- und der T2-Wichtung. In mindestens 86% der Fälle nimmt sie kein Kontrastmittel auf [236, 238]. Zeigt sich also in der Magnetresonanztomographie eine Läsion, die lokal entsteht, infiltrativ wächst, sich über mehrere Kompartimente ausbreitet und große hypointense Areale ohne sichtbare Nekrosen beinhaltet, handelt es sich vermutlich um eine AF.

Eine radikale Tumoresektion ist in der Regel nicht möglich, ohne dass neurologische Ausfälle auftreten. Eine postoperative Radiatio wird empfohlen [240, 242]. Sie verbirgt aber das Risiko ebenfalls von späten postradiogenen neurologischen Ausfällen.

In der Histologie finden sich Muskelfasien, Aponeurosen sowie Sehnen- und Narbengewebe [236, 238].

Weitere Therapieoptionen ist eine Chemotherapie, z.B. mit Metothrexat und Vinblastin [243], Tamoxifen [244], oder Anthracyclin [245] mit guten Remissionsraten. Auch eine hormonelle Therapie in Kombination mit nicht steroidal Antiphlogistika, oder Interferon und Zytostatika sind bei einer kleinen Anzahl an Patienten beschrieben worden [246, 247].

## Eckpunkte

- AF ist eine bindegewebige, histologisch gutartige Raumforderung, die aggressiv und destruierend wächst.
- Sie ist eine seltene Erkrankung mit deutlich weniger als einer Neuerkrankung auf 100.000 Einwohner pro Jahr.
- Bei Nervenbeteiligung ist eine komplette Entfernung nicht möglich.
- Eine Radiatio wird empfohlen.
- Eine pharmakologische Therapie ist eine zusätzliche therapeutische Option.

### 8.3 Lipome / Lipomatose

Empfehlung 8.3.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei symptomatischer lipomatöser Läsion eines peripheren Nervens oder dokumentiertem Größenprogress soll eine operative Exploration empfohlen werden mit dem Ziel der histopathologischen Sicherung und Dekompression des Nervens.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Aufgrund der Lagebeziehung lipomatöser Läsionen zum Epineurium des Nervens können sie als extra- oder intraneural beschrieben werden. Extraneurale Lipome können durch ihre mögliche kompressive Wirkung auf periphere Nerven ähnliche Symptome verursachen, sind aber im klassischen Sinne keine „Tumoren peripherer Nerven“ [248, 249].

Intraneurale Lipome sind seltene Läsionen peripherer Nerven und entstehen innerhalb des Perineuriums, i.d.R. sind sie von einer Kapsel umgeben. Sie präsentieren sich ähnlich wie andere Tumoren peripherer Nerven; mit tastbarer lokaler Schwellung, neuropathischem Schmerzen und sensiblen und / oder motorischen Ausfallssymptomen. Die bildgebende Diagnostik kann mittels MRT oder HNUS erfolgen. Die MRT Diagnostik ist insofern sinnvoll, da hier eine bessere Unterscheidung zwischen gutartigen lipomatösen Läsionen und Liposarkomen besteht. Häufige Lokalisationen sind der N. medianus, in der Literatur sind aber anderen z.T. stammnahe Nerven (N. thoracicus longus, N. suprascapularis, N. ischiadicus) beschrieben [250-252]. Eine operative Therapie ist indiziert, wenn sie symptomatisch sind oder sich ein Größenprogress zeigt. Als operative Therapie der gutartigen Lipome ist die Kompletresektion anzustreben. Dies gelingt i.d.R. mit ähnlichen Kriterien, wie die Resektion eines Schwannoms (Darstellung des Nervens proximal und distal im Gesunden, Epineuriotomie unter optischer Vergrößerung, im Falle eines Lipoms empfiehlt sich die Resektion mit Kapsel in einem Stück) [253, 254].

Die Lipomatose ist eine sehr seltene Nervenläsion, bei der es zur Hyperproliferation von interfazikulär lokalisiertem Fettgewebe kommt [255]. Es sind Assoziationen mit genetischen Mutationen (PIK3CA) und assoziiertem übermäßigem Wachstum von Extremitäten, Knochen, Knorpel oder Fingern i.S. einer Macrodaktylie beschrieben [256].

Hybridformen zwischen Lipom und Lipomatose sind durch die interfazikuläre lipomatöse Dissemination operativ anspruchsvoll zu behandeln und es empfiehlt sich, intraoperatives Neuromonitoring einzusetzen [250-252]. Der Funktionserhalt und die Dekompression des Nervens ist primäres operatives Ziel.

#### Eckpunkte

- Lipome sind seltene Läsionen, sie können extraneural oder intraneural auftreten
- Die Lipomatose zeichnet sich durch interfazikuläre diffuse lipomatöse Hyperproliferation aus und kann mit übermäßigem Gewebswachstum vergesellschaftet sein

#### Empfehlungen

- Bei V.a. ein Lipom mit neuropathischen Schmerzen und neurologischen Ausfällen soll eine MRT Untersuchung veranlasst werden.
- Bei symptomatischer lipomatöser Läsion eines peripheren Nervens oder dokumentiertem Größenprogress soll eine operative Exploration empfohlen werden mit dem Ziel der histopathologischen Sicherung und Dekompression des Nervens.
- Bei extraneuralen und intraneuralen Lipomen soll eine Kompletresektion mit Kapsel erfolgen.

## 8.4 Glomustumor / Paragangliom

Empfehlung 8.4.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei V.a. ein Paragangliom soll eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit MRT und Angiografie erfolgen sowie eine Beurteilung der möglichen sekretorischen Funktion des Tumors</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.4.2	Neu -Stand 2022
<b>Eine geschlossene Biopsie ist nicht zu empfehlen, da ein erhebliches Blutungsrisiko besteht</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.4.3	Neu -Stand 2022
<b>Operatives Ziel soll die Kompletresektion durch ein interdisziplinäres Team unter Erhalt der umliegenden Nerven sein. Zuführende Gefäße müssen ligiert werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.4.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei Resttumoren kann eine Radiatio angeboten werden</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.4.5	Neu -Stand 2022
<b>Bei Läsion eines Hirn- oder peripheren Nervens sollen regelmäßige Kontrollen und die Vorstellung in einem mit der Versorgung von Nervenläsionen erfahrenem Zentrum erfolgen.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Glomustumoren sind seltene, i.d.R. gutartige Läsionen die von Glomuskörpergewebe ausgehen und werden im weiteren Sinne auch Paragangliom genannt. Diese können von sympathischen oder parasympathischen Paraganglien ausgehen und werden auch zu den neuroendokrinen Tumoren gezählt. Sie kommen an verschiedenen Körperlokalisationen vor (auch im Nebennierenmark, Peritoneum, Geschlechtsorganen, Aorta). Einige Tumoren, die von sympathischen Paraganglien ausgehen produzieren Noradrenalin oder Dobutamin, Paragangliome. Für Glomustumoren im engeren Sinne (von Glomuskörpergewebe ausgehend) sind die häufigsten Lokalisationen die Kopf-Hals-Region mit Tumoren des Glomus caroticum in der Adventitia der Carotidbifurkation, des Glomus jugulare, des Glomus vagale sowie der Glomus tympanicum Tumor [257, 258]. Glomus jugulare Tumoren können einen intrakraniellen Anteil haben, sodass sich die zusätzliche Durchführung eines MRTs des Neurokraniums empfiehlt. 10 % der Tumoren treten familiär gehäuft auf, in 40 % der Fälle sind genetische Ursachen zu vermuten [259-261]. In sehr seltenen Fällen treten Metastasen der

Tumoren auf, die somit als maligne klassifiziert werden müssen [262]. Genetische Faktoren, wie die SDHB Mutation, gehen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko einher.

Je nach Lokalisation manifestieren sich die Tumoren unterschiedlich und haben in Bezug auf die in der Nähe verlaufenden nervalen Strukturen ein jeweils eigenes Risikoprofil:

- Glomus tympanicum: werden durch pulssynchrone Ohrgeräusche, Schwindel oder Hörminderung auffällig.
- Glomus caroticum: i.d.R. schmerzlose langsam wachsende Raumforderung, die im Rahmen des Drucks auf die umgebenden Strukturen Dysphagie, Heiserkeit, Vertigo, oder Husten auslösen kann.
- Glomus jugulare: langsam wachsende Raumforderung im Bereich der lateralen Schädelbasis, die häufig erst spät diagnostiziert wird. Sie kann durch blutige Sekretion aus dem Gehörgang auffallen. Es besteht häufig eine intrakranielle Mitbeteiligung, die zu gravierenden Hirnnervenausfällen führen kann (VII, X, XI, und XII. Hirnnerv)
- Glomus vagale (nur 5% der Kopf-Hals Paragangliome): aufgrund der anatomisch ähnlichen Lage, zeigen Glomus vagale Tumoren ähnliche Symptome, wie die den Glomus caroticum. Hinzu können Blutdruckveränderungen durch Vagusaffektion kommen.

Diagnostisch wird die Durchführung eines MRTs der Kopf-Hals-Region empfohlen und eine angiografische Darstellung der Tumovaskularisierung. Klinisch und ggf. apparativ sollte eine Erhebung der bestehenden Nerven ausfälle zur Beurteilung des individuellen Verlaufs erfolgen [263].

Eine Studie, die 47 Glomustumoren über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet hat zeigt, dass in 42 % der Fälle die Tumoren größenstabil, in 38 % der Fälle die Tumoren gewachsen und in 20 % der [264]. Fälle die Tumoren an Größe abgenommen haben. Ähnliche Zahlen wurden in zwei anderen Studien reproduziert [265, 266]. Patienten, die beobachtet wurden zeigten in 30 bis 33 % neue oder eine Verschlechterung der bestehenden Hirnnervendefizite [265-267]. Ähnliche Zahlen an Hirnnervendefiziten wurden in Folge einer klassischen Radiatio berichtet [264]. Der Fallbericht eines jungen Patienten mit Hirnstamm Glioblastom nach Radiatio eines Glomustumors zeigt weitere Limitationen der klassischen Radiatio in der häufig jungen Patientenkohorte auf [268]. Auch eine multizentrische Studie zur stereotaktisch geführten Gamma-Knife Bestrahlung berichtet von 15 % neuen Hirnnervendefiziten [269].

Bei Patienten mit dokumentiertem Größenprogress des Tumors und/ oder funktionellen Einschränkungen durch Hirnnervenschädigung und / oder Druck des Tumors auf umgebende Strukturen (s.o.) kann eine operative Resektion nach sorgfältiger Vorbereitung durch ein interdisziplinäres Team angeboten werden [270]. Im Allgemeinen ist die Eingriffsmorbidität gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf abzuwägen.

Glomus caroticum Tumoren werden je nach Größe mit der Shamblin Klassifizierung in 3 Kategorien eingeteilt. Typ 1 Tumoren sind nur geringgradig mit der Adventitia der Gefäße verwachsen. Typ 2 Tumoren sind umschließen aufgrund ihrer fortgeschrittenen Größe die Gefäße im Bereich der Carotidgabel partiell und sind großflächig mit der Adventitia verwachsen. Typ 3 Tumoren umschließen Carotidgabel vollständig und machen immer einen Gefäßersatz notwendig [271]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die chirurgischen Ergebnisse bei Shamblin I-II Läsionen besser als bei Grad III Läsionen sind [262].

Allen Lokalisationen gemein ist das perioperative Risiko von Blutungen und einer Sekretion von Katecholaminen, sodass entsprechende präoperative Vorbereitungen (Prüfen der sekretorischen Funktion des Tumors z.B. durch Bestimmung von Metanephrin im Urin) und anästhesiologische Vorsichtsmaßnahmen erfolgen sollten (adrenerge Blockade, Vorhaltung von Blutprodukten, invasives Blutdruckmonitoring).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine präoperative Embolisation, insbesondere bei Glomus caroticum Tumoren, die Operationszeit und den Blutverlust reduzieren kann [272-274]. Aufgrund der häufig überlappenden Blutversorgung der Tumoren mit den nahe verlaufenden Hirnnerven, sind durch Embolisation aber auch durch den folgenden operativen Eingriff permanente Hirnnervenschädigungen häufig [257, 275].

Die periadventitielle Resektion ist in der gängigen Literatur der Goldstandard [257, 262]. Verschiedene technische Modifikationen zur Nervenschonung, wie z.B die Verwendung von intraoperativem Neuromonitoring, die Nerven schonende Präparation mit primärer

Visualisierung der Nerven und ggf. Transposition sind in der Literatur beschrieben [270, 276-278]. Ein interdisziplinäres Vorgehen ist in vielen Fällen sinnvoll [279].

Bei verbliebenem Resttumor kann eine Nachbestrahlung erwogen werden [262].

Bei Nervenläsionen ist eine engmaschige Nachsorge und eine zeitnahe Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum zur Einleitung rekonstruktiver Maßnahmen empfohlen (s.a. Kapitel 11).

Sehr selten finden sich Glomustumoren in den Fingerendgliedern subungual oder noch seltener in Assoziation zu anderen Nerven der Extremitäten [280, 281]. An den Fingern werden nah oder unter dem Nagelbett lokalisierte, schmerzhaft, verfärbte Schwellungen sichtbar, die auch zu einem gestörten Temperaturempfinden der Finger führen können. Unter optischer Vergrößerung, Fensterung oder Fingernagelentfernung und Nagelbettspaltung soll der Tumor komplett entfernt werden [282].

### Eckpunkte

- Glomustumoren sind seltene, i.d.R. gutartige Läsionen die von Glomuskörpergewebe ausgehen.
- In der Kopf-Hals-Region können sie am Glomus tympanicum, caroticum, jugulare und vagale auftreten und durch langsam progrediente Schwellung und Hirnnervenausfälle auffallen.
- Sehr selten können Glomustumoren auch an den Fingern oder an anderen Nerven lokalisiert auftreten.

### Empfehlungen

- Bei V.a. ein Paragangliom soll eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit MRT und Angiografie erfolgen sowie eine Beurteilung der möglichen sekretorischen Funktion des Tumors (z.B. durch Urinuntersuchung auf Metanephrin, Langzeitblutdruck).
- Eine Biopsie ist nicht zu empfehlen, da ein erhebliches Blutungsrisiko besteht.
- Auf anästhesiologische Besonderheiten, wie das Vorhalten von Blutprodukten oder die Blockade adrenerger Rezeptoren bei V.a. eine signifikante sekretorische Funktion des Tumors soll geachtet werden.
- Eine präoperative Embolisation des Tumors kann erfolgen.
- Operatives Ziel ist die Kompletresektion unter Erhalt der umliegenden Nerven. Zuführende Gefäße müssen ligiert werden. In einige Fällen sind Gefäßinterponate insbesondere der A. carotis notwendig, sodass ein interdisziplinäres Vorgehen empfohlen wird. Bei Resttumoren kann eine Radiatio angeboten werden.
- Bei Läsion eines Hirn- oder peripheren Nervens sollen regelmäßige Kontrollen und die Vorstellung in einem mit der Versorgung von Nervenläsionen erfahrenem Zentrum erfolgen.

## 8.5 Hämangiome

Empfehlung 8.5.1	Neu -Stand 2022
<b>Hämangiome sollen bildgebend dargestellt werden, mittels MRT und ggf. zusätzlicher Neurosonographie.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.5.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei Hämangiomen mit extrafaszikulärer Beteiligung soll die komplette Resektion ggf. unter Anwendung Gefäß-rekonstruktiver Techniken angestrebt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.5.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei symptomatischen Hämangiomen und intrafaszikulärer Beteiligung soll ggf. in Absprache mit dem Patienten eine Rekonstruktion mittels autologer Transplantation oder Ersatzplastik erfolgen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 8.5.4	Neu -Stand 2022
<b>Radiotherapeutische Behandlungen sollen nur bei nicht resektablen HPN in Erwägung gezogen werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

### Hintergrundtext

Hämangiome peripherer Nerven sind extrem seltene benigne Tumoren. Sie machen ca. 7% aller benignen Weichteiltumoren aus [283].

Sie sind mesodermalen Ursprungs und entwickeln sich durch eine endotheliale Hyperplasie und durch ein abnormes Gefäßwachstum. Sie stammen von den embryonalen Hämangioblasten, aber ihre genaue Ätiologie ist noch unklar [284].

Die meisten beschriebenen Hämangiome sind vom kavernösem Typ. Es wird angenommen, dass das intraneurale Hämangiom in den kapillären Gefäßen des Epineuriums entsteht und sich sekundär nach intraneural ausbreitet [283] [285].

Obwohl die Hämangiome in den peripheren Nerven erstmals im Jahr 1913 von Sato beschrieben wurden [286], sind relativ wenige Studien von intraneuralen Hämangiomen publiziert worden [283, 284, 287-292].

Die Hauptlokalisation in den bisherigen Publikationen waren die N. medianus und N. ulnaris [283, 284, 287-289, 293]. Auch andere Nerven (N. ischiadicus, N. peroneus und N. tibialis, Plexus brachialis) können betroffen werden [283, 289, 291].

Vaskuläre Malformationen in den peripheren Nerven werden in drei Typen eingeteilt:  
 Typ 1: intraneurale extrafaszikuläre Malformation, die sehr gut reseziert werden kann,  
 Typ 2: Intrafaszikuläre Lokalisation mit hohem Risiko einer Nervenschädigung bei der Resektion aufgrund der Adhäsion des Tumors mit den Faszikeln und  
 Typ 3: Malformationen mit intra- und extraneuralen Komponenten [293].

Die Patienten haben Parästhesien oder Schmerzen, bei größeren intrafaszikulären Tumoren treten neurologische Störungen auf [283].

Im MRT zeigen die HPN in den T1- und T2 Sequenzen mit Fettsuppression ein hyperintenses Signal mit deutlichem Enhancement nach KM-Gabe [284]. Das MRT gibt wert-volle Informationen bezüglich der anatomischen Lokalisation, der Größe, den Bezug zu benachbarten Strukturen und der Abgrenzung von anderen Nerventumoren [288].

Auch durch eine hochauflösende Neurosonografie können HPN gut detektiert werden. Die Neurosonografie gibt zusätzlich eine dynamische Information zur Vaskularität des Tumors.

Die Behandlung der Wahl dieser Tumoren ist die operative Therapie [284]. Eine Totalresektion ist kurativ, wenn die Tumoren extrafaszikulär lokalisiert sind. In diesen Fällen ist eine Extirpation mit geringen Risiken möglich [293]. Auch nach Teilresektionen, insbesondere bei

größeren Tumoren mit intra- und extrafaszikulärer Beteiligung, können die Patienten davon profitieren und symptomfrei bleiben. Bei großen intrafaszikulären HPN oder bei Rezidiven, ist eine komplette Resektion und anschließende Nervenrekonstruktion erforderlich [290]. Bei großen HPN wird auch eine präoperative Angiografie mit Embolisation empfohlen.

Chatillion et al. berichteten den ersten Fall einer radiotherapeutischen Behandlung eines intraneuralen Hämangioms des Truncus inferior des Plexus brachialis. Sie beschrieben einen asymptomatischen post-interventionellen Verlauf mit Tumorregression [253]. Weitere Fallberichte zeigten asymptomatische Verläufe für nicht resektable Hämangiome [294].

#### Eckpunkte zu Hämangiomen

- Benigne seltene Nerventumoren mesodermalen Ursprungs
- Im MRT hyperintenses Signal mit deutlichem Enhancement
- Die operative Behandlung ist die Therapie der Wahl.

## 8.6 Choristom/ Benigner Tritontumor

Empfehlung 8.6.1	Neu -Stand 2022
<p><b>Ca. 80% der Choristome sind mit einer Fibromatose vergesellschaftet, die sehr aggressiv wirkt und eine adjuvante Therapie benötigt.</b></p> <p><b>Bei Nachweis eines Choristoms durch eine Faszikelbiopsie soll eine human-genetische Beratung und Diagnostik im Hinblick auf ein Neuromuskuläres Choristom NMC mit begleitender Fibromatose erfolgen.</b></p>	
<p><b>Konsensusstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b></p>	

### Hintergrundtext

Neuromuskuläre Choristome (NMC) sind sehr seltene Nerventumoren. Ihre Hauptlokalisationen sind an größeren Nerven, meist am N. ischiadicus, aber auch am Plexus brachialis. Kleinere Nerven können ebenfalls befallen sein. Diese Tumoren betreffen Patienten im Kindesalter und in der Adoleszenz, sind aber auch bei Erwachsenen beobachtet worden [225, 295, 296].

Es gibt sehr wenige Patienten mit einem neuromuskulären Choristom, die in der Literatur beschrieben wurden, obwohl die Erstbeschreibung eines Choristoms am N. ischiadicus von Orlandi aus dem Jahre 1895 datiert [297].

Die Histogenese wird kontrovers diskutiert. Es gibt drei Theorien für die Entstehung dieses Tumors: 1. eine Kompression der Muskelfasern innerhalb der Nerven während der Embryogenese, 2. ein Hamartie ähnliches überproportionales Wachstum der Muskelfasern und 3. ein metaplastischer Prozess des Neuroektoderms in Richtung Mesenchym [298].

Patienten mit einem NMC haben eine Muskelatrophie, eine Extremitäten-Asymmetrie und eine Unterentwicklung der Knochen der distalen Extremität [225, 296, 299].

Sie sind meist langstreckig, wie z.B. die Perineuriome. Im MRT ist nicht immer möglich, eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Die Diagnosesicherung kann nur durch eine Faszikelbiopsie erfolgen. Andererseits sind in der Literatur Patienten mit einer aggressiven Fibromatose nach einer Biopsie beschrieben worden [300].

Histologisch findet sich Skelettmuskulatur in den myelinisierten Nervenfasern [298].

Aufgrund der wenigen publizierten Fälle können keine adäquaten Therapiemaßnahmen empfohlen werden. Neue Untersuchungen [301, 302] zeigen, dass 80% der Patienten mit NMC eine Fibromatose entwickeln. Patienten mit NMC und Fibromatose enthalten CTNBNB1 p.S45 Mutationen. Diese Tumoren verhalten sich sehr aggressiv, mit hohen Rezidivraten nach evtl. Tumorresektion und erfordern eine adjuvante Radiotherapie oder systemische Therapie



für eine Stabilisierung des Zustandes. Es wird empfohlen, die klinisch okkulte Fibromatose unter den NMC Patienten zu identifizieren, um sie dementsprechend adjuvant zu behandeln.

#### Eckpunkte

- Die Tumoren betreffen meist Kinder und junge Erwachsene.
- Ca. 80% dieser Tumoren sind mit einer Fibromatose vergesellschaftet, die sehr aggressiv wirkt und eine adjuvante Therapie benötigt.
- Die Diagnose ist im MRT nicht immer sicher zu stellen.
- Eine Faszikelbiopsie könnte die Diagnose sichern. Sie verbirgt jedoch die Gefahr der Entstehung einer Fibromatose mit aggressivem Verhalten.

### 8.7 Noduläre Fasziitis

Statement 8.7.1	Neu -Stand 2022
<b>Die Diagnose einer nodulären Fasziitis mit intraneuraler Beteiligung kann nur histologisch gestellt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.7.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei Patienten mit neurologischen Störungen und intra- oder extraneuraler Beteiligung im MRT sollen eine operative Behandlung und eine histopathologische Diagnosesicherung angestrebt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 8.7.3	Neu -Stand 2022
<b>Eine totale Tumoresektion der nodulären Fasziitis kann mit gutem postoperativen Outcome erfolgen und soll angestrebt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

#### Hintergrundtext

Die noduläre Fasziitis ist ein benigner mesenchymaler Tumor, der ein schnelles Wachstum aufweist. Die Ätiologie ist nicht bekannt, aber es wird vermutet, dass ein lokales Trauma oder entzündliche Prozesse eine Proliferation der Myofibroblasten triggert [303, 304].

Das typische Alter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Hauptlokalisation ist der Unterarm, gefolgt von der Brustregion [305].

Die noduläre Fasziitis ist histologisch in drei Untergruppen klassifiziert: myxoid, zellulär und fibrös [305].

Eine intraneurale Beteiligung ist selten. Es gibt sehr wenige Fälle, die in der Literatur beschrieben wurden. Die Nn. ulnaris, ischiadicus, medianus, radialis und obturatorius waren betroffen [303, 306].

Die Darstellung im MRT hängt von den oben beschriebenen Untertypen ab. Die Diagnose kann nur histologisch gestellt werden [303].



Bei der intraneuralen nodulären Faszitis haben alle Patienten neurologische Störungen. Je nach Größe konnten diese Tumoren komplett, oder inkomplett entfernt werden. Postoperativ ist eine vollständige oder unvollständige Rückbildung der neurologischen Ausfälle erzielt worden. Bei kompletter Entfernung ist das Rezidivrisiko gering [303].

#### Eckpunkte

- Gutartiger schnell wachsender Tumor
- Extrem selten intraneural lokalisiert
- Nur histologisch kann die Diagnose gestellt werden
- Totale oder subtotale Resektion möglich mit guter Rückbildung der neurologischen Störungen

## 9. Nicht-chirurgische Therapiekonzepte

Dieses Kapitel behandelt die Therapieoptionen als Zusatztherapie oder als Alternative zur Operation bei benignen und malignen Nerventumoren.

### 9.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Empfehlung 9.1.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit inoperablen plexiformen Neurofibromen,</li> <li>• starken Schmerzen</li> <li>• und/ oder neurologischen Defiziten</li> <li>• und/ oder vitalem Risiko</li> </ul> <p>kann ein Therapieversuch mit Selumetinib unternommen werden. Dieser soll in Abstimmung mit dem pädiatrisch-onkologischen Zentrum und unter engmaschiger Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller Kontrolle vorzugsweise in einem NF- Zentrum oder einem Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgen.</p>	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.1.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit inoperablen plexiformen Neurofibromen,</li> <li>• starken Schmerzen</li> <li>• und/ oder neurologischen Defiziten</li> <li>• und/oder vitalem Risiko</li> </ul> <p>sollte ein Therapieversuch mit MEK-Inhibitoren (z.B. Selumetinib) und/oder mTOR-Inhibitoren vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.</p>	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.1.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 2 oder Typ 3</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit inoperablen Schwannomen</li> <li>• oder Rezidiv-Schwannomen</li> <li>• und/ oder neurologischen Defiziten</li> <li>• und/ oder neuropathischen Schmerzen</li> <li>• und/ oder vitalem Risiko</li> </ul> <b>kann eine Therapie im Rahmen eines Heilversuchs mit dem VEGFR Inhibitor Bevacizumab oder einem MEK-1-2-Inhibitor unternommen werden.</b>	
<b>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</b>	

## Hintergrundtext

### 10.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Für Patienten mit benignen multifokalen oder plexiformen Nerventumoren wird grundsätzlich eine systemische Therapiemöglichkeit gesucht, sowohl um zu häufige Operationen zu vermeiden als auch zur Behandlung von Resttumoren bzw. Rezidivtumoren. Benigne multifokale und/ oder plexiforme Nerventumoren werden überwiegend inkomplett reseziert (siehe Kapitel 6 und 7), um die zwar tumorös veränderten, aber noch funktionstüchtigen Nervenfaszikel zu schonen. Daher ist die Frage einer medikamentösen Zusatztherapie zu stellen.

Für Erwachsene sind bisher keine medikamentösen oder physikalischen Therapiemaßnahmen für gutartige Nerventumoren offiziell zugelassen, da keine hinreichenden Erkenntnisse aus kontrollierten, doppelblinden Studien vorliegen. Medikamentöse Therapieversuche wurden bisher bei Patienten mit genetischer Neurofibromatose-Konstitution und Vorliegen multipler Nerventumoren unternommen.

Für Kinder und Jugendliche wurden zwei kleine Interventionsstudien mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib sowie einzelne kleine Fallserien an Erwachsenen zu dem VEGFR-Inhibitor Bevacizumab [28, 307, 308] vorgenommen.

In vitro konnte zunächst mit Selumetinib eine Wirksamkeit auf Schwannome nachgewiesen werden [309], später auch in Kombination mit Nilotinib [310]. Daraufhin initiierten Dombi et al. 2016 sowie Gross et al. 2020 zwei klinische Studien bei Kindern mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei NF1 und führten diese erfolgreich durch mit einem Ansprechen von etwa 70% der Test-Personen und einer Tumorverkleinerung um bis zu 20%; ebenfalls kam es zu Funktionsverbesserungen und Rückgang der neuropathischen Schmerzen [311, 312].

Für Kinder und Jugendliche ist das Medikament seit Sommer 2021 in Europa zugelassen, für Erwachsene noch nicht. Hierzu wurde 2021 die internationale KOMET-Studie für Erwachsene mit nicht-operablen plexiformen NF1-Neurofibromen initiiert und an einigen NF-Zentren gestartet (NCT04924608), die doppelblind und Placebo-kontrolliert über 1 Jahr mit anschließendem Wechsel in einen Therapiearm vorgenommen wird.

Für Schwannome wurden neben Selumetinib (AZD 6244) mehrere Substanzen wie Imatinib und Bevacizumab zunächst in vitro erprobt und dann, ohne primäre Medikamentenstudie, in selektiven Einzel-Heilversuchen und kleinen Fallserien zur systemischen Anwendung eingesetzt, wobei gegenüber dem Einsatz bei malignen Tumoren die Dosis halbiert wird auf 5mg/kg KG und anfangs im 2-Wochen-Rhythmus und, nach 3 bis 6 Monaten, im 3- oder 4-Wochen-Rhythmus angewendet wird. Bei zwei Drittel der Patienten wird nach 3 bis 6 Monaten eine radiologisch fassbare Wirkung mit Wachstumsstopp oder auch Verkleinerung erreicht. In kleinen Fallserien hält dieser Effekt über ca. 1 bis 3 Jahre an [313]; auch hier kann neben dem

Effekt auf sichtbares Tumorwachstum häufig eine Verbesserung neurologischer Störungen verzeichnet werden. Eine Studie mit der normal üblichen Dosis wie bei malignen Tumoren von 10 mg/kg KG erbrachte kein besseres Ansprechen, jedoch erheblich mehr Nebenwirkungen [307]. Mit der reduzierten Dosis sind Nebenwirkungen gering und selten; am häufigsten werden Hautausschlag, Haarausfall sowie Müdigkeit berichtet; schwerere Nebenwirkungen sind Blutdruckerhöhung, Einblutungen und Thrombosen sowie Wundheilungsstörungen. Überwiegend bleiben diese Nebenwirkungen jedoch milde genug, um ein Absetzen des Medikaments vermeiden zu können.

Bei Medikamenten-Pause kann ein Rebound-Phänomen mit rascher Volumenzunahme des Tumors entstehen. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass unter der Therapie Wundheilungsstörungen aufgetreten können; Operationen sollten daher frühestens 4-6 Wochen nach Medikamentenpause durchgeführt werden. Ebenfalls wird der Heilversuch gestoppt, wenn kein sichtbarer Effekt in den klinischen und radiologischen Kontrollen mehr nachweisbar ist.

Insgesamt bietet dieser Heilversuch für Patienten mit multiplen Nerventumoren die Option eines verlängerten Operations-freien Intervalls, der Vermeidung oder Verzögerung weiterer kritischer Nervendefizite und so häufig eine Chance, eine akute vitale Bedrohung abzuwenden. Ein dauerhafter Stopp der Tumorprogression ist nicht zu erreichen. In Einzelfällen kann nach dem Heilversuch, bei reduziertem Tumolvolumen, eventuell unter besseren Ausgangsbedingungen die Nerventumor-Operation durchgeführt werden.

## 9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nerventumoren

Empfehlung 9.2.1	Neu -Stand 2022
<b>Bei Patienten mit malignen peripheren Nervenscheidentumoren MPNST und Resektionsstadium R1 soll eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie abhängig vom Tumorgrad angeboten werden. Dabei sollen deren Aussichten und Risiken auch im Hinblick auf sekundäre Entwicklung von Weichgewebsarkomen erläutert werden.</b>	
<b>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</b>	

Empfehlung 9.2.2	Neu -Stand 2022
<b>Bei Kindern und Jugendlichen mit Aggressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, soll, unter engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen,</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• im Falle einer drei-malig nachgewiesenen Progression</li> <li>• und einer Zunahme belastender Symptome (Schmerzen, neurologische Defizite)</li> <li>• und/ oder vitalem Risiko</li> </ul>	
<b>eine operative Resektion vermieden und primär eine systemische Therapie, aus Vinblastin und Methotrexat, appliziert werden, da dieses Vorgehen in dieser Population deutlich überlegen ist im Vergleich zur Kombination aus Operation und Systemtherapie.</b>	
<b>Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1</b>	

Empfehlung 9.2.3	Neu -Stand 2022
<b>Bei Kindern und Jugendlichen mit Agressiver Fibromatose sollte bei Indikationsstellung für eine systemische Therapie ein Therapieversuch mit weiteren Substanzen (z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren) vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.</b>	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.2.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose ohne neurologische Defizite/ belastende Symptome kann eine Beobachtung erfolgen unter</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen.</li> </ul>	
<b>Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen oder vitalem Risiko</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• soll eine mikrochirurgische Teilresektion zur Dekompression der betroffenen Nervenstrukturen (Plexus) erfolgen und</li> <li>• die weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat) soll in einem Tumorboard festgelegt werden.</li> </ul>	
<b>Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen und fehlender Operabilität bzw. bei Rezidiven</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• soll die weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat in einem Tumorboard festgelegt werden.</li> </ul>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

## Hintergrundtext

### 9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nervenscheidentumoren

#### 9.2.1 Die adjuvante Therapie bei MPNST

Die adjuvante Therapie bei MPNST kann medikamentös, radiotherapeutisch oder in Kombination erfolgen.

Die medikamentöse Therapie bei MPNST ist in der AWMF-S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome im Detail dargelegt. Verschiedene Kombinationsstudien aus jüngerer Zeit konnten keine anhaltende Überlegenheit im Rezidiv-freien und im Langzeitüberleben zeigen. So waren u.a. die Kombination von Epirubicin 120 mg/m<sup>2</sup> und Ifosfamid 9 g/m<sup>2</sup> nicht überlegen im Vergleich zum Verzicht auf eine Chemotherapie [314]. Eine neuere Metaanalyse zu weiteren Kombinationen mit 18 verschiedenen Studien [315] ergab für die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des lokalrezidivfreien und metastasenfreien Überlebens, speziell für jene, „die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten mit einem absoluten Vorteil von 11 % und einer „number needed to treat“ von 17, um einen Todesfall zu verhindern.“ Jedoch besteht noch Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Dosis und wird die „adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichgewebe-sarkoms nicht als Standard“ angesehen.

Unabhängig von der Frage, ob der MPNST primär vorliegt oder sich auf Grundlage eines Neurofibroms sekundär entwickelt hat, wird Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid als die wirksamste medikamentöse Therapie gesehen, welche das progressionsfreie und das Gesamtüberleben deutlich verbessern können [316].

Alternative Ansätze von mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) in Kombination mit Ganetespib (SARC023), das am endoplasmatischen Retikulum angreift, waren bisher leider nicht erfolgreich [317]. Zahlreiche Studien zu Medikamentenkombinationen sind noch aktiv. In einer Phase-II-Studie wird die Kombination von Cedazuridine und Decitabine (ASTX 7279) angewendet bei Patienten, deren MPNST eine PCR2-Mutation aufweisen.

Eine weitere Phase-II-Studie untersucht die Wirksamkeit des MEK-Inhibitors Selumetinib in Kombination mit dem m-TOR-Inhibitor Sirolimus (Siehe NIH: SARC031; NCT03433183).

Die postoperative adjuvante Strahlentherapie kann eine Reduktion der lokalen Rückfallrate maligner Weichteiltumoren erreichen [318, 319], diese um bis auf die Hälfte senken. Dennoch weisen randomisierte Studien keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil auf. Ebenfalls bleibt das Gesamtüberleben um den Faktor 2 bis 3 schlechter im Fall einer R1-Resektion und adjuvanter Strahlentherapie im Vergleich zu einer R-0-Resektion. Daher wird im Fall einer R1-Resektion sorgfältig die chirurgische Morbidität durch Nachresektion diskutiert.

Besonders herausfordernd ist die Strahlentherapie von abdominellen, speziell retroperitonealen Tumoren, da hier die angestrebte Zieldosis oft nicht erreicht werden kann.

Problematisch ist bei allen Studien die unterschiedliche Histopathologie und die kleine Fallzahl homogener Patientengruppen.

Der empfohlene Zeitpunkt für die postoperative Strahlentherapie wird mit 3 - 6 Wochen nach der Operation angesetzt oder aber nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie.

Im Rahmen der Patientenaufklärung muss das erhöhte Risiko für das sekundäre Auftreten von Weichgewebe-Sarkomen im Strahlenfeld mit den Patienten besprochen werden, insbesondere mit jüngeren Patienten. Ein erhöhtes Risiko wird grundsätzlich bei Strahlentherapie vor dem 55. Lebensjahr gesehen (Virtanen et al. 2006), und im Kindesalter liegt die Risikoerhöhung sogar um bis zu 38-fach höher [320]. Ferner erkranken Patienten mit Keimbahn-Mutationen, also mit syndromaler Konstitution für multiple Nerventumoren, wesentlich häufiger an Sekundärmalignomen [321].

Die adjuvante Radiochemotherapie wird für Patienten mit MPNST und hohem Rezidivrisiko (Grad 3, tief sitzend, >5 cm) und bei retroperitonealen Sarkomen indiziert, bei denen aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten der Nachbestrahlung mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden muss“, wobei eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie zur Anwendung kommen soll (→ AWMF Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome).

### **9.2.2 Die Therapie bei Aggressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration**

Die medikamentöse Therapie bei aggressiver Fibromatose der Nerven oder Plexus brachialis/lumbosacralis bei Kindern und Jugendlichen wird ausschließlich nach histologischer Sicherung, adjuvant oder nach Biospie, bei drei-maligem Nachweis einer signifikanten Progression, bei Zunahme belastender Symptome (Schmerzen, neurologische Defizite) oder bei vitalen Risiken indiziert. Für Kinder und Jugendliche liegt die größte Erfahrung mit einer Kombination aus Vinblastin und Methotrexat vor [322], die in niedriger Dosierung eine langjährige Stabilität erreichen kann. Da langwierige Therapieschemata erforderlich sind, liegt das Augenmerk aktuell auf Langzeiteffekten hinsichtlich des Wachstums und der Lebensqualität, die bisher nur teilweise berücksichtigt wurden und nicht prospektiv untersucht sind [322]. Daher werden ähnlich wie bei Erwachsenen jetzt Therapieversuche mit Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Kindern erwogen.

Bei Erwachsenen wird zwar die radikale Resektion der aggressiven Fibromatose angestrebt, ist aber in einigen kritischen Regionen wie dem Plexus brachialis oft nicht durchführbar. Hier drohen den Patienten erhebliche Morbidität und Mortalität, so dass eine adjuvante Therapie essentiell wird. Hier geben aktuelle Studien Hinweis auf eine Überlegenheit von Pazopanib gegenüber der klassischen Chemotherapie aus Methotrexat und Vinblastin. Pazopanib ist ein orales antiangiogenetisches Agens, das sowohl auf die VEGF-Rezeptoren als auch PDGFR  $\alpha$  und  $\beta$  sowie c-KIT Tyrosinkinasen wirkt; hiermit wurde über 6 Monate bei knapp 84% der

Patienten ein Progressionsstopp beobachtet, gegenüber nur 45% in der Methotrexat-Vinblastin-Gruppe [323].

Die externe Radiotherapie kommt primär oder adjuvant in Betracht, insbesondere bei inkompletter Resektion. Molekularpathologische Befunde können helfen die Sensitivität für Imatinib zu bestätigen oder auszuschließen, womit die Option der Radiotherapie in den Fokus rückt [324]. Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens gibt es bisher keine prospektiven Studien hierzu.

Derzeit wird die adjuvante Radiotherapie bei diesen Tumoren nur als nachrangig eingestuft, da das Risiko der Krankheitsprogression bei alleiniger Radiotherapie ähnlich im Vergleich zur adjuvanten Radiotherapie erscheint [237], diese Beurteilung bezieht sich allerdings auf die aggressive Fibromatose allgemein und berücksichtigt nicht die potentielle Morbidität bei Nerven-/ Plexus-Befall. Das Erkrankungsalter spielt vermutlich ebenfalls eine Rolle, da das Ansprechen auf Radiotherapie und das progressionsfreie Überleben günstiger jenseits der Adoleszenz-Phase erscheinen [325].

## 10. Rekonstruktive Behandlung von Nervenläsionen nach Tumorresektionen

Dieses Kapitel behandelt die Möglichkeiten der funktionellen Rekonstruktion nach Tumorresektion und Verlust der Nervenkontinuität; letztere bildet bei benignen Nerventumoren die Ausnahme, tritt bei malignen Prozessen jedoch häufiger auf.

Statement 10.1	Neu -Stand 2022
<b>Entgegen der insgesamt niedrigen Rekonstruktionsrate nach Tumorbedingten Nerven (teil-) resektionen steht die deutlich verbesserte Lebensqualität durch sensible und/oder motorische Nervenrekonstruktionen.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Statement 10.2	Neu -Stand 2022
<b>Am häufigsten werden für die Nervenrekonstruktion autologe Nerventransplantate verwendet, gefolgt von Sehnentransfers, Nerventransfers und freien funktionellen Muskelplastiken.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 10.3	Neu -Stand 2022
<b>Die Planung der Rekonstruktion soll bereits präoperativ anhand einer präzisen, bildgebenden Diagnostik antizipiert, geplant und mit dem Patienten besprochen werden.</b>	
<b>Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0</b>	

Empfehlung 10.4	Neu -Stand 2022
<b>Bei gutartigen Tumoren sollte im seltenen Falle eines resektionsbedingten vollständigen oder partiellen Nervendefektes eine direkte mikrochirurgische Nervenrekonstruktion erfolgen, sofern es sich um funktionell relevante sensible oder motorische Nervenanteile handelt.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 10.5	Neu -Stand 2022
<b>Das funktionelle Ergebnis wird durch die multimodale Behandlung nicht wesentlich beeinträchtigt. Eine Nervenrekonstruktion kann somit auch bei begleitender multimodaler Therapie durchgeführt werden, sofern suffiziente Weichteilsituationen erhalten sind oder geschaffen werden. Die Hebemorbidität der Spendernerven soll dem zu erwartenden Reinnervationserfolg gegenübergestellt werden.</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 10.6	Neu -Stand 2022
<b>Ist jedoch eine suffiziente Reinnervation über eine lokale Nervenrekonstruktion nicht zu erwarten, sollen Optionen zur Rekonstruktion, welche sich außerhalb des Strahlenfeldes befinden, bevorzugt werden (z.B. periphere Nerventransfers oder motorische Ersatzplastiken).</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 10.7	Neu -Stand 2022
<b>Bei Stammnervendefekten an der unteren Extremität sollte die Wiederherstellung der Sensibilität als primäres Ziel angesehen werden. Motorische Funktionen können zuverlässig über motorische Ersatzplastiken rekonstruiert werden</b>	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

### Hintergrundtext:

Die Evidenz zur Frage nach Nervenrekonstruktionen nach Tumorresektionen ist schwach. Es existieren einige Fallberichte, aber klare Empfehlungen zur spezifischen Indikationsstellung nach Tumorresektion und zum Outcome fehlen. Nach tumorbedingter Nervenresektion ist die Nervenrekonstruktionsrate sehr gering [326], dagegen stehen aber Berichte einer deutlich verbesserten Lebensqualität durch sensible und motorische Nervenrekonstruktionen nach tumorablativen Eingriffen an Extremitäten, Kopf-Hals-Tumoren oder Mastektomien [327-332]. **Statement 10.1)**

Zur Nerven-Rekonstruktion nach Tumorresektion werden am häufigsten Nerventransplantate verwendet, vor allem in der oberen Extremität (inkl. Plexus brachialis) oder im Kopf-Hals-Bereich (N. accessorius). Besonders für die obere Extremität kommen auch Motorische Ersatzplastiken und freie funktionelle Muskeltransfers zum Einsatz, wenn relevante Funktionen ausgefallen und anders nicht rekonstruierbar sind [333-336]. Auch Nerventransfers kommen zunehmend zum Einsatz. Regenerierte Kraftgrade sind bis M3 (MRC) als zufriedenstellend berichtet, Fingernervdefekte zeigen nach Interponatrekonstruktionen eine gute Sensibilitätsrückkehr bis S3-4 [220]. **(Statement 10.2).**



## **10.1 Indikation, Allgemeines Vorgehen und Besonderheiten bei Nerventumoren**

Zu relevanten Anteilen decken sich die Prinzipien zur Nervenrekonstruktion nach Tumorresektionen mit denen der Nervenrekonstruktion nach traumatischen Nervenverletzungen. Die **S3-Leitlinie 005-010 „Versorgung peripherer Nervenverletzungen“** hat somit auch eine Gültigkeit für dieses Kapitel [125].

Die technischen und operativen Aspekte zur Nervenrekonstruktion finden sich dort in den Kapiteln (13.4 bis 13.7). Im Folgenden wird daher ausschließlich auf die Besonderheiten und speziell zu beachtenden Aspekte bei einer Tumorerkrankung eingegangen.

### **Grundsätze zur Planung der Rekonstruktion**

Im Gegensatz zu traumatischen Verletzungen peripherer Nerven, kann der zu erwartende Nervenschaden, der sich aus dem Ausmaß der erforderlichen Tumorentfernung ergeben wird, antizipiert werden.

Die technischen Fragen zur Rekonstruktion können und müssen daher präoperativ bereits interdisziplinär und mit dem Patienten besprochen und festgelegt werden. Diese werden eingebettet in die prioritären, auf die Grunderkrankung bezogenen Therapieaspekte.

Die Frage der Resektabilität, Sicherheit in Bezug auf die Resektionsränder und einer neo-/adjuvanten Therapie müssen interdisziplinär festgelegt werden und sind entscheidend für die Planung der Nerven-Rekonstruktion. (**Empfehlung 10.1**)

### **Multimodale Behandlung und Nervenregeneration**

Obwohl bei malignen Weichteiltumoren mit Nervenbezug die „Limb-Salvage-Surgery“ (LSS) mit dem Ziel des bestmöglichen Funktionserhalts Standard geworden ist, hat onkologische Behandlung Vorrang. Klare Resektions-Grenzen, aber auch die Strahlentherapie und Systemtherapie sind feste Pfeiler in der Behandlung. Dem Effekt der multimodalen Behandlung auf die Nervenregeneration wurde bisher klinisch wenig Beachtung geschenkt, die Indikation zur Nervenrekonstruktion bei zu erwartender Bestrahlung wird daher sehr zurückhaltend gestellt. Die Wirkung der Chemotherapie auf die Regenerationsfähigkeit von Nerven zeigte im Mausmodell keine Einschränkung [337]. Andere Studien haben gezeigt, dass sowohl die adjuvante als auch die neoadjuvante Strahlentherapie bei Mäusen nach Nervenrekonstruktion keine funktionsbeeinträchtigende Wirkung hat [338-341]. Eine neoadjuvante oder adjuvante Radiatio hinterlässt jedoch ein fibrosiertes und hypoxisches OP-Feld. Es wird daher befürwortet, dass bei Nervenrekonstruktionen in einem bestrahlten Wundbett vernarbtes und fibröses Gewebe entfernt wird [342]. Freie Gewebetransfers sollten großzügig indiziert werden, um ein gutes und unbestrahltes Wundbett für Nerven zu generieren [327].

### **Lokalisation des Tumors**

Die Dringlichkeit einer Nervenrekonstruktion nach Tumorentfernung ergibt sich zudem aus der Lokalisation des Tumors und dem betroffenen Nerven. Sicherlich ist die Indikation der Rekonstruktion gegeben, wenn sensible Fingernerven betroffen sind, weniger aber, wenn nur ein weniger relevantes Innervationsgebiet (z.B. NCAL) betroffen ist. Motorische Ausfälle sollten wo möglich und gewünscht rekonstruiert werden.

Die Indikation zur Nerven-Rekonstruktion bei proximalen hochrelevanten Stammnervendefekten an der unteren Extremität unterliegt dabei einem Wandel. Während die Beteiligung des N. ischiadicus bei malignen Weichteiltumoren früher eine Kontraindikation für



den Extremitätenerhalt war, ist dies heute aufgrund der rekonstruktiven Möglichkeiten nicht mehr unbedingt der Fall. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine Resektion sogar ohne Nerven-Rekonstruktion zu einer akzeptablen Funktionalität führen kann, und die Patienten dies gegenüber einer Amputation bevorzugten [343]. Wird der Nerv rekonstruiert, ist zu erwarten, dass sich die Muskelfunktion des Unterschenkels höchstwahrscheinlich nicht erholen wird, aber die meisten Patienten eine protektive Sensibilität im Fuß zurückgewinnen können [344, 345]. Obwohl die Wiederherstellung der motorischen Funktion in den oben genannten Fällen nicht beobachtet wurde, wurde nach der Rekonstruktion bei traumatischen Ischiadikusläsionen in einigen Fällen auch die distale motorische Funktion wiedererlangt, insbesondere bei Kindern [346]. Insgesamt kann die Nerven-Rekonstruktion und damit der Extremitätenerhalt somit von Vorteil sein. Die Wiederherstellung der Sensibilität sollte als primäres Ziel angesehen werden. Motorische Funktionen können zuverlässig über motorische Ersatzplastiken rekonstruiert werden [72].

## **Indikation zur Nervenrekonstruktion in Abhängigkeit von der Tumorart**

### **Benigne Tumoren**

#### **Schwannome**

Da Schwannome immer von einem Faszikel ausgehen, ist bei der Tumoresektion auch immer die Resektion dieses Faszikels unumgänglich (Kretschmer et al 2014).

→Die Indikation zur Rekonstruktion dieses Faszikels ist individuell zu stellen:

- bestehen im Vorfeld keinerlei sensible und motorische Ausfälle, kann davon ausgegangen werden, dass der betroffene Faszikel verzichtbar ist und muss eher nicht rekonstruiert werden.
- Bestehen im Vorfeld relevante Defizite, sollte der Faszikel im Sinne eines „Split-Repairs“ mittels eines Interponates rekonstruiert werden.
- Bei der Resektion wird der betroffene Faszikel immer vor dessen Absetzung stimuliert. Sollte sich hier eine relevante motorische Antwort zeigen, besteht auch die Indikation zu dessen Rekonstruktion.

#### **Neurofibrome**

Neurofibrome zeichnen sich durch ihre multifaszikuläre Tumorausbreitung aus. Dennoch bestehen die gleichen Grundsätze für die Indikationsstellung zur Rekonstruktion der mit dem Tumor entfernten Faszikel wie beim Schwannom (s.Kap.10.1.).

Subkutane, kutane oder intramuskuläre Neurofibrome gehen meist von kleinen, nicht funktionell relevanten Haut- oder Muskelästen aus, welche nicht rekonstruiert werden müssen [347].

#### **Intraneurale Perineurinome**

Ausgehend von perineural differenzierten Zellen haben Perineurinome, wenn sie intraneural gelegen sind, einen verdrängenden Charakter in Bezug auf die umliegenden Axone. Ein Funktionsausfall ergibt sich daher eher durch den Druckschaden, als durch eine Tumordinfiltration [231]. Meist ist daher bei operativer Entlastung bzw. Resektion keine direkte Nervenrekonstruktion erforderlich. Jedoch wachsen Perineurinome eher diffus und sind operativ deutlich schwieriger abgrenzbar als Schwannome, sodass im Einzelfall doch faszikuläre Strukturen verletzt/reseziert werden müssen. Diese Läsion wird rekonstruktiv in gleicher Weise behandelt, wie bei einem Schwannom. Zeigt sich durch die intraoperative Nervenstimulation, dass es sich um einen funktionell relevanten Faszikel handelt, besteht die Indikation zur Rekonstruktion dieses Faszikels.

Ist der Tumor jedoch nicht resektabel oder schon so lange bestehend, dass ein chronischer Nervenschaden von >12 Monaten besteht, besteht die Indikation zu Ersatzoperationen / motorischen Ersatzplastiken zur Rekonstruktion der ausgefallenen Funktion.

## **Maligne Tumoren**

### **MPNST**

Bei dieser Tumorentität, dessen Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 39-60% [348] sehr schlecht ist und welche eine radikale En-bloc-Resektion mit einem Sicherheitsabstand von 5cm in alle Richtungen erfordert, stellt sich in besonderem Maße die Frage nach der Nervenrekonstruktion. Zudem wird überwiegend eine adjuvante Radiatio empfohlen [349], welche die Chancen für eine erfolgreiche Nervenrekonstruktion zusätzlich vermindern kann. Auch hier ist die Lokalisation des Tumors, die funktionelle Bedeutung der betroffenen Nerven und das Ausmaß der Resektion umliegender Strukturen/Muskulatur (bis hin zur Kompartimentresektion) entscheidend. Nach den oben beschriebenen Grundsätzen kann eine lokale Nervenrekonstruktion mit Interponaten eine brauchbare Funktion wiederbringen. Im Einzelfall kann der proximale Nervenstumpf aber nur an einen noch intakten benachbarten motorischen Nervenast koaptiert werden (z.B. abgesetzter N. medianus am Oberarm auf motorischen Brachialis-Ast oder abgesetzter N. peroneus communis am Unterschenkel auf einen motorischen Gastrocnemius-Ast). Im Sinne einer Targeted Muscle Reinnervation (TMR) [350] kann hierbei eine Prophylaxe schmerzhafter Neurome erreicht werden. Dieser Eingriff sollte das OP-Feld aber nicht wesentlich erweitern. Die Grundsätze der Tumorchirurgie haben oberste Priorität.

Großzügiger besteht bei dieser Tumorart aber die Indikation für sekundäre funktionelle Ersatzplastiken, als für eine primäre Nervenrekonstruktion.

### **Tumoren mit Bezug zu peripheren Nerven oder**

#### **Metastasen mit Bezug zu peripheren Nerven**

(Sarkome mit aggressivem Wachstumsverhalten und Nerveninfiltration, Kopf-Hals-Tumoren, Plattenepithelkarzinome, metastasierte Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, Pancoast-Tumoren mit Lymphknotenbefall → Kapitel 7)

Bei nicht primären Nerventumoren richtet sich die Indikation wesentlich nach der Prognose des Primärtumors. Bei den oben genannten Entitäten ist die Gesamtprognose eher schlecht. Gleichmaßen sind funktionell erheblich bedeutsame Nerven, meist des Plexus brachialis betroffen. Die Tumorreduktion /-resektion kann unter Mitnahme nervaler Strukturen manchmal zur Schmerzbehandlung sinnvoll sein. Eine Nervenrekonstruktion würde man jedoch sehr zurückhaltend indizieren. Nach Abwägung der Prognose, der funktionellen Ausfälle und dem Patientenwunsch können durch motorische Ersatzplastiken brauchbare Funktionen wiederhergestellt werden.

### **Sarkome**

Bei der Behandlung von Sarkomen in Extremitäten ist die limb-salvage surgery Behandlungsstandard geworden – Amputationen sind selten. Der Erhalt der Funktionalität wird angestrebt. Die Kombination des Eingriffs mit einer somit erforderlichen begleitenden Radiotherapie und/oder Chemotherapie hat kein schlechteres Outcome bei besserer Funktionalität gezeigt [351-353]. Die sich aus diesem Konzept ergebende Rate von Nervenresektionen variiert zwischen 1,2% und 12% [328] und ist am höchsten beim MPNST. Hingegen ist die Rate an Nervenrekonstruktionen sehr gering bei 0,4% [326]. Dagegen steht die zunehmende Rate an Langzeit-Überlebenden mit funktionellem Anspruch [354].

## 10.2 Diagnostik

Die Diagnostischen Verfahren richten sich primär nach der zu behandelnden Tumorentität. MRT-, CT- und Staging-Untersuchungen sind je nach Tumorart, wie in Kapitel xxx dargestellt, durchzuführen. Hier hat in zunehmender Weise die MR-Neurographie und Traktographie einen zentralen Wert, um präzise die Tumormorphologie und Nervenbeteiligung zu visualisieren [355] und die operative Therapie differenziert planen zu können. Um auch die Nervenrekonstruktion bereits prä-operativ festlegen zu können, gehört bei der Therapieplanung von Tumoren mit Nervenbezug aber auch die spezifische neurologische Untersuchung dazu. Hierzu sei auf die S3-Leitlinie 005-010 „Versorgung peripherer Nervenverletzungen“ verwiesen (Kapitel 8-10) [125].

## 10.3 Besondere Techniken

### Nerventransfer

Der Nerventransfer ermöglicht die Reinnervation der originären Muskulatur durch Umlagerung entbehrlicher motorischer Faszikel eines gesunden Spendernervs zielmuskel-nah auf die motorischen Endäste des geschädigten Nervs. Eine verkürzte Reinnervationsstrecke und reduzierte Reinnervationszeit sind bei gleichzeitig klar definierter Zuordnung von motorischen Spender- zu Empfängerfaszikeln die Stärke des Verfahrens [356]. Insbesondere im Falle von tumorbedingten Nervendefekten verlagern sie das OP-Feld aus der Tumor-/Bestrahlungszone heraus.

Der Nerventransfer kann entweder direkt oder geplant im Intervall stattfinden. Das Fenster von 18 Monaten bis zur Reinnervation sollte dabei berücksichtigt werden.

Im Detail werden die Sets und Techniken der Nerventransfers in der S3-Leitlinie 005-010 „Versorgung peripherer Nervenverletzungen“ vorgestellt.

### Sehnentransfer

Ist die originäre Muskulatur nicht mehr vorhanden (z.B. nach Kompartmentresektion) oder nicht mehr reinnervierbar (>12 Monate denerviert), können brauchbare Funktionen auch mit Sehnentransfers erreicht werden. Hierbei werden verzichtbare Sehnen umgelagert und die Sehnen eingeflochten, deren Funktion sie übernehmen sollen. Vorteile des Verfahrens sind eine direkte Funktionsrekonstruktion, die Verlagerung des Eingriffs in nicht durch den Tumor/Bestrahlungen/Vor-OPs betroffene Areale und die Möglichkeit, ihn jederzeit, auch noch nach Jahren durchzuführen [356]. Im Vergleich zu Nerventransfers sind die erreichbaren Bewegungsmuster eher stabile „Ersatzbewegungen“.

Im Detail werden die Sets und Techniken der Nerventransfers in der S3-Leitlinie 005-010 „Versorgung peripherer Nervenverletzungen“ vorgestellt.

## 10.4 Nachsorge nach Nerven-/ Funktionsrekonstruktion

Die Nachsorge und Nachbehandlung nach Nerven- und Funktionsrekonstruktionen sind ausführlich in der S3-Leitlinie 005-010 „Versorgung peripherer Nervenverletzungen“ beschrieben (Kapitel 14)

Die Nachbehandlung muss eingebettet sein in das Tumornachsorgekonzept. Die physio- und ergotherapeutischen Maßnahmen interferieren nicht mit der Tumornachsorge und können nach Maßgabe des Operateurs umgesetzt werden.

Die Bildgebung in den folgenden Staging-Untersuchungen kann jedoch je nach durchgeführter Operation schwerer zu beurteilen sein. Insbesondere bei aufwändigen rekonstruktiven Eingriffen wie freien Lappenplastiken kann es sinnvoll sein, die Bildauswertung interdisziplinär

durchzuführen. Die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum mit etablierten Tumorboards vereinfacht dabei die Abstimmung.

## **11. Nachsorge und Rehabilitation**

### **11.1 Nachsorge bei benignen Nerventumoren**

In der Nachsorge nach Resektion von Nerventumoren steht an erster Stelle immer das Tumorbezogene, Leitlinien-gerechte Monitoring des Wachstums- bzw. Rezidivverhaltens der eigentlichen Tumorentität.

Gerade bei partiellen oder vollständigen Nervenläsionen nach der operativen Tumorresektion ist jedoch auch eine intensive Nachbehandlung und Rehabilitation essenziell, um eine zufriedenstellende Regeneration zu gewährleisten.

#### Tumorbezogene Nachsorge

Die Nachsorge nach Resektion eines peripheren Nerventumors beinhaltet

- eine klinische Kontrolle nach 3 Monaten
- und eine bildgebende Kontrolle für jene Konstellationen, bei denen ein Resttumor aufgrund des mikrochirurgischen Endbefundes nicht ausgeschlossen ist.

Hierbei wird die Anamnese zum Heilverlauf und möglichen Nervenreizerscheinungen erhoben. Klinisch-neurologisch werden die Narbe und die neurologische Funktion überprüft im Vergleich zum prä- und postoperativen Status. Therapeutisch wird im Fall von Defiziten das weitere Procedere hinsichtlich evtl. notwendiger Physiotherapie, Ergotherapie oder Handtherapie erörtert und verordnet (siehe Leitlinie Traumatische Nervenläsionen).

Die Nachsorge bei multiplen Nerventumoren beinhaltet

- langfristige regelmäßige klinische Kontrollen in 1 bis 3 Jahresintervallen, je nach Schwere des jeweiligen Phänotyps
- und bildgebende Kontrollen ebenfalls in 1 bis 3 Jahresintervallen.

Für viele Patienten ist dabei die Anbindung und Mitbetreuung durch ein spezialisiertes Zentrum für Seltene Erkrankungen und insbesondere eine jährlich zusätzliche Vorstellung in einem Neurofibromatose-Zentrum stabilisierend und hilfreich. Ferner kann der Bezug zu einer Selbsthilfegruppe die Patienten ebenfalls psychologisch und mental unterstützen.

#### Funktionsbezogene Nachsorge

Zur Planung der funktionsbezogenen Rehabilitation ist eine ausführliche therapeutische Anamnese wichtig. Daraus erfolgt die Therapieplanung anhand des biopsychosozialen Modells der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit – ICF [357]. Hier werden unter Berücksichtigung der funktionellen Einschränkungen auf Körperstruktur- und Funktionsebene gezielte Therapieziele mit dem Patienten definiert. Zur Überwachung des Rehabilitationserfolgs ist zudem eine gute Dokumentation anhand etablierter Assessments wichtig.

Für detaillierte Angaben hinsichtlich der rehabilitativen Inhalte verweisen wir auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie peripherer Nervenverletzungen“ [125]. Wichtig ist, einen ganzheitlichen rehabilitativen Ansatz zu verfolgen und hier sowohl die operationsbedingten Hautveränderungen (Atrophien, Narben, Durchblutungsstörungen), die postoperativen Schmerzqualitäten (Lokalisation, Intensität), als auch die eigentlichen Nerven-bezogenen Funktionsstörungen (Sensibilitätsstörungen und motorische Störungen) in die Therapie mit einzubeziehen. Hierbei hilft die gängige Klassifikation der Sensibilität und Muskelkraftgrade nach der Medical Research Council (MRC) [37, 358] und die Therapiestrukturierung anhand etablierter Verfahren [356]. Sollten Funktions-wiederherstellende Ersatzoperationen

stattegefunden haben (Nerventransfers, Sehnentransfers, Arthrodesen) ist hier eine spezifische Therapie durchzuführen. Auch hier verweisen wir auf die Leitlinie „Diagnostik und Therapie peripherer Nervenverletzungen“. Bei nicht mehr zu rekonstruierenden Funktionsausfällen kann von therapeutischer Seite auch eine große Unterstützung im Hinblick auf ADL (Activities of daily living)-Training und spezifischer Hilfsmittelberatung angeboten werden.

### **11.2 Nachsorge bei malignen Tumoren**

Die Nachsorge bei malignen Nerventumoren folgt prinzipiell den in der Leitlinie Adulte Weichteilsarkome dargelegten Regeln.

Die Tumor-bezogene Nachsorge besteht aus

- regelmäßigen klinischen
- und bildgebenden Kontrollen

initial in 3-monatigen und später 6-monatigen Intervallen sowie langfristig in 1-Jahresintervallen.

Die Funktions-bezogene Nachsorge entspricht jener bei benignen Nerventumoren.

## **12. Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Das Vorkommen von Schwannomen: Häufigkeit und Indikatoren von Tumor-Dispositionssyndromen

**Tabelle 2:** Typische klinische MR-Neurographie-Sequenzen des Plexus brachialis und der oberen Extremität

**Tabelle 3:** Antigen-Expressionsmuster peripherer Nerventumoren

**Tabelle 4:** Entitäten peripherer Nerventumoren

**Tabelle 5:** Nerven chirurgische Strategie und Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen

**Tabelle 6:** Mitglieder der Leitliniengruppe

**Tabelle 7:** Drei-Stufen-Schema zur Graduierung von Empfehlungen

### 13. Wichtige Forschungsfragen

Folgende Fragen wurden im PICO-Format erstellt, in der Literaturrecherche besonders berücksichtigt und in der Arbeitsgruppe diskutiert. Zu vielen Fragen fehlen bisher prospektive Studien, so dass eine Abstimmung im Expertenkonsensus erforderlich war.

#### Fragestellung 1: Neurophysiologie: Nutzung der Elektroneurographie

<b>Patienten</b>	Mit klinischem Nachweis eines Nerventumors oder/ Mit klinischem Verdacht auf Nerventumor und/ im Verlauf einer Gefäß-Nervenstraße und/ mit Schmerzen und/ oder mit Parästhesien und/oder mit Lähmungen
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Neurophysiologische Diagnostik mittels <b>Elektroneurographie</b> zum Nachweis einer Demyelinisierung = Kompression durch RF
<b>Kontrolle</b>	Keine präoperative Neurophysiologie
<b>Endziel 1</b>	Zuverlässige Früherkennung der Denervierung vor manifesten Paresen
<b>Endziel 2</b>	Klinisches Outcome: rechtzeitige Operation und Dekompression

#### Fragestellung 2: Neurophysiologie: Nutzung des EMG

<b>Patienten</b>	Mit klinischem Nachweis eines Nerventumors oder/ Mit klinischem Verdacht auf Nerventumor und/ im Verlauf einer Gefäß-Nervenstraße und/ mit Schmerzen und/ oder mit Parästhesien und/oder mit Lähmungen
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Neurophysiologische Diagnostik mittels <b>Elektromyographie</b> zum Nachweis einer axonalen Nervenläsion durch RF
<b>Kontrolle</b>	Keine präoperative Neurophysiologie
<b>Endziel 1</b>	Zuverlässige Früherkennung der Defizite vor manifesten Paresen
<b>Endziel 2</b>	Klinisches Outcome: rechtzeitige Operation, Dekompression, evtl. frühe Rekonstruktion

#### Fragestellung 3: Diagnostik bei oberflächlicher Raumforderung

<b>Patienten</b>	mit Schwellung im Verlauf eines peripheren Nervens mit Symptomen Und/Oder: die über Schmerzen/Parästhesien klagen Und/Oder: die über eine Lähmung klagen Und/Oder:
------------------	---

<b>Intervention/Diagnostik</b>	Hochauflösende Neurosonographie Aufgeschlüsselt nach Regionen: oberflächlich	
<b>Kontrolle</b>	Erhebung der Anamnese Neurologische Untersuchung Kernspintomographie	Und/ Und/
<b>Endziel 1</b>	Sensitivität und Spezifität der Erkennung von Nerventumoren	
<b>Endziel 2</b>	s. Anmerkung unten	

#### Fragestellung 4: Diagnostik bei tief gelegener Raumforderung

<b>Patienten</b>	die in die Praxis kommen. die über Schmerzen/Parästhesien klagen die über eine Gefühlstörung klagen die über eine Lähmung klagen mit V.a. RF im Verlauf eines peripheren Nervens, tief-sitzend	Und/Oder: Und/Oder: Und/Oder: Und/Oder:
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Kernspintomographie Aufgeschlüsselt nach Regionen	
<b>Kontrolle</b>	Erhebung der Anamnese Neurologische Untersuchung Hochauflösende Neurosonographie	Und/Oder: Und/Oder: Und/Oder:
<b>Endziel 1</b>	Sensitivität und Spezifität der Erkennung von Nerventumoren	
<b>Endziel 2</b>	Outcome Postoperative Funktion	

#### Fragestellung 5: Neuropathologie: Biopsie

<b>Patienten</b>	Mit >5cm großem Tumor Im Verlauf einer Gefäß-Nervenstraße, tiefsitzend Mit neu aufgetretenen starken Schmerzen Paresen Mit bildmorphologischem Progress mit Wachstumsakzeleration (>20%/ Jahr) mit malignitäts-suspekter Läsion im DWI-MRT mit malignitäts-suspekter Läsion im PET (SUV 3,5)	und/ und/ und/oder mit und und und/oder mit
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Offene inzisionale Biopsie unter Neuro-Monitoring/ ggf. PET-/ Bildgebungs-/US-gestützt	
<b>Kontrolle</b>	Geschlossene Biopsie ohne oder mit Monitoring	
<b>Endziel 1</b>	Zuverlässige Früherkennung der (potentiell malignen) Histopathologie	
<b>Endziel 2</b>	Klinisches Outcome: „kein zusätzliches Nervendefizit“ Prognose	

### Fragestellung 6: Professionelle Kompetenz in der Nerven Chirurgie

<b>Patienten</b>	Mit >5cm großem Tumor und/ Im Verlauf einer Gefäß-Nervenstraße, tiefsitzend und/ Mit neu aufgetretenen starken Schmerzen und/oder mit Paresen und Mit bildmorphologischem Progress und mit Wachstumsakzeleration (>20%/ Jahr) mit malignitäts-suspekter Läsion im DWI-MRT und/oder mit malignitäts-suspekter Läsion im PET (SUV 3,5)
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Chirurg mit Erfahrung in peripherer Nerven Chirurgie und Anwendung neurophysiologischer Techniken (EMG, MAP, EP, NLG)
<b>Kontrolle</b>	Chirurg ohne Zusatzqualifikation
<b>Endziel 1</b>	Sensitivität und Spezifität der Erkennung von Nerventumoren
<b>Endziel 2</b>	Klinisches Outcome: Post-operative Funktion

### Fragestellung 7: Therapiestrategie bei Tumorprogress

<b>Patienten</b>	Mit progredientem Tumor und/ Oberflächlich sichtbar/ palpabel und/ die über Schmerzen/Parästhesien klagen und/ Mit bildmorphologischem Progress und
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Operative Resektion
<b>Kontrolle</b>	Weitere Beobachtung
<b>Endziel 1</b>	Klinischer Outcome Zufriedenheit Schmerz Funktion Radikalität (Rest, Rezidiv, progressionsfreies Überleben) Überleben insgesamt
<b>Endziel 2</b>	

### Fragestellung 8: Therapiestrategie bei Malignitätsverdacht

<b>Patienten</b>	Mit progredientem Tumor und Im Verlauf einer Gefäß-Nervenstraße, tiefsitzend und/ die über Schmerzen/Parästhesien klagen und/oder mit Paresen und Mit bildmorphologischem Progress und mit Wachstumsakzeleration (>20%/ Jahr) mit malignitäts-suspekter Läsion im DWI-MRT und/oder mit malignitäts-suspekter Läsion im PET (SUV 3,5) und/oder nach Biopsie wahrscheinlicher Nerventumor und/oder klinischem und/oder bildmorphologischen Nachweis von Tumoren
<b>Intervention/Diagnostik</b>	Operative Resektion



<b>Kontrolle</b>	<i>Weitere Beobachtung</i>
<b>Endziel 1</b>	<i>Klinischer Outcome Zufriedenheit Schmerz Funktion Radikalität (Rest, Rezidiv, progressionsfreies Überleben) Überleben insgesamt</i>
<b>Endziel 2</b>	

### Fragestellung 9: Operative Zusatztechniken

<b>Patienten</b>	<i>die über Schmerzen/Parästhesien klagen Und/Oder: die über eine Gefühlstörung klagen Und/Oder: die über eine Lähmung klagen Und/Oder: mit Schwellung im Verlauf eines peripheren Nervens Und/Oder nach Biopsie wahrscheinlicher Nerventumor Und/Oder klinischem und/oder bildmorphologischen Nachweis von multiplen Tumoren</i>
<b>Intervention/Diagnostik</b>	<i>Resektion mit Zusatztechniken (OP-Mikroskop <u>und</u> Neuromonitoring)</i>
<b>Kontrolle</b>	<i>Resektion ohne Zusatztechniken</i>
<b>Endziel 1</b>	<i>Klinischer Outcome Zufriedenheit Schmerz Funktion Radikalität (Rest, Rezidiv, progressionsfreies Überleben) Überleben insgesamt</i>
<b>Endziel 2</b>	

### Fragestellung 10: Rekonstruktion nach benignem Tumor

<b>Patienten</b>	<i>Mit Nerven-Diskontinuität nach Resektion eines BPNST</i>
<b>Intervention/Diagnostik</b>	<i>Frühe Rekonstruktion mit Interponaten</i>
<b>Kontrolle</b>	<i>Sekundäre Nervenrekonstruktion/ ohne Rekonstruktion/ Oder Ersatzplastik</i>
<b>Endziel 1</b>	<i>Klinischer Outcome Funktion Zufriedenheit Schmerz</i>
<b>Endziel 2</b>	

### Fragestellung 11: Funktionsmaßnahmen bei Nervenausfall nach MPNST

<b>Patienten</b>	<i>Mit Nerven-Diskontinuität nach Resektion eines MPNST neo-/adjuvanter Radiotherapie</i>	<i>und und und/ oder</i>
------------------	---	----------------------------------

	<i>Chemotherapie</i>
<b>Intervention</b>	Nervenrekonstruktion im bestrahlten Feld/ zu bestrahlenden Feld
<b>Kontrolle</b>	<i>Keine Nervenrekonstruktion, Sekundäre Ersatzplastik</i>
<b>Endziel 1</b>	<i>Klinischer Outcome Funktion Zufriedenheit/ Lebensqualität</i>
<b>Endziel 2</b>	<i>Schmerz</i>

## 14. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 14.1 Leitlinienkoordinator\*in/Ansprechpartner\*in

#### Leitlinienkoordinatorin:

Frau Prof. Dr. med. Cordula Matthies, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik,  
Universitätsklinikum Würzburg

#### Leitliniensekretariat:

Frau Jutta Schlereth, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum  
Würzburg. Telefon: 0931- 201-24805, Fax: 0931 – 201-624805, Email:  
Schlereth\_J@ukw.de

### 14.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

**Tabelle 6: Mitglieder der Leitliniengruppe**

Mandatsträger * = stimmberechtigt für die jeweilige Fachgesellschaft	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. med. Cordula Matthies*	DGNC, Koordinatorin	15.04.17 – 14.04.22
Prof. Dr. med. Gregor Antoniadis	DGNC	15.04.17 – 14.04.22