

Zusammenfassung des VHL-Webinars vom 24.11.2018

Von Martin Herker

Titel des Webinars: Hämangioblastome des zentralen Nervensystems bei Patienten mit von Hippel-Lindau Erkrankung

Organisiert von Rare Connect und VHL Europa.

Englischsprachige Aufzeichnung verfügbar unter <https://www.youtube.com/watch?v=F0wSl9AQxrg>

Neurochirurgische Experten: Prof. Sven Gläsker (G) / Brüssel und PD Dr. Jan-Helge Klingler (K) / Freiburg

Gliederung:

1. Einleitung, Geschichte, Untersuchungen und Symptome (G)
2. Kleinhirn-Hämangioblastome: Indikationen, Chirurgie, Komplikationen und Ergebnisse (K)
3. Medulläre Hämangioblastome: Indikationen, Chirurgie, Komplikationen und Ergebnisse (G)
4. Alternative Behandlungsmöglichkeiten (G)

1. Einleitung, Geschichte, Untersuchungen und Symptome

Bei der VHL-Erkrankung handelt es sich um ein erbliches Tumor Syndrom, welches durch Mutation des VHL-Tumor Suppressor Gens verursacht wird. Erste Symptome treten gewöhnlich bei jungen Erwachsenen auf. Patienten zeigen Hämangioblastome im zentralen Nervensystem (Kleinhirn, Rückenmark und Hirnstamm) und in der Augennetzhaut, Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome, Pankreastumore und andere Läsionen.

Hämangioblastome sind gutartige Tumore des zentralen Nervensystems (WHO Klasse I) mit in der Regel verdrängendem Wachstum und klar abgegrenzter Kontur, typischerweise in Kombination mit Zysten. Diese Tumoren sind stark vaskularisiert, d.h. sie enthalten viele Blutgefäße. Ca. 80% der VHL-Patienten sind von Hämangioblastomen betroffen. Der Wachstumsverlauf einzelner Tumore zeigt oft einen wechselnden oder sprunghaften Verlauf, daher ist keine Vorhersage möglich. Eine Beschleunigung während der Schwangerschaft wird diskutiert, kann jedoch mit den verfügbaren Daten nicht bestätigt werden, eine regelmäßige Vorsorge wird empfohlen.

Hämangioblastome erzeugen wachsende Zysten, woraus Raumforderungen entstehen, welche das zentrale Nervensystem beeinflussen und abhängig von ihrer jeweiligen Position entsprechende Beschwerden verursachen:

Position des Hämangioblastoms	Entsprechende Beschwerden
Kleinhirn	Koordinationsprobleme beim Gehen Defizite bei schnellen, sich wiederholenden Bewegungen (z.B. Betätigen eines Schraubendrehers) Ungeschicklichkeit (z.B. ein Glas umkippen).
Rückenmark und Hirnstamm	Koordinationsprobleme beim Gehen Lhermitte Zeichen (Gefühl von elektrischen Schocks entlang der Wirbelsäule), Inkontinenz, Empfindungsstörungen (Taubheit und Kribbeln in Armen und Beinen), Parese (Schwäche der Arme und Beine), Schmerzen an der Tumorposition

Hydrozephalus	Wasserrückstau aufgrund gequetschter Ablaufkanäle vergrößert die Ventrikel mit Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen und Sehstörungen, Benommenheit und epileptischen Anfällen (Notfallsituation)
----------------------	---

Vorsorgeuntersuchungen (jährliche Routine): MRT von Kopf und Rückenmark, MRT der Bauchorgane, Untersuchung des Augenhintergrunds, Ultraschall, Katecholamine (Nachweis in Urin oder Blutplasma).

Das Ziel der Vorsorgeuntersuchung ist die Entdeckung von Läsionen bzw. deren Veränderungen zur frühzeitigen Behandlung vor dem Auftreten irreversibler Defizite.

Gesucht bzw. kontrolliert werden solide Tumoren (Anzahl und jeweilige Größe), Zysten, Ventrikel, Wachstum.

Für einen verbesserten Bildkontrast wird bei MRT-Untersuchungen Gadolinium injiziert. Ablagerungen von Gadolinium wurden im Gehirn von VHL-Patienten aufgrund ihrer wiederholten MRT-Scans beobachtet. Bislang ist von diesen kein negativer Einfluss bekannt, dennoch wird die Minimierung der Gadolinium Verabreichung empfohlen, z.B. mittels Einmalscan des gesamten Körpers.

Hämangioblastome erzeugen keine Biomarker, d.h. keine Nachweismöglichkeit mittels Blutanalyse.

Spontane Blutungen von insbesondere größeren Hämangioblastomen können aufgrund deren stark durchbluteten Struktur während und nach Operationen auftreten, spontane Blutungen sind aber sehr selten.

Ein spontanes Schrumpfen von Hämangioblastomen tritt typischerweise nicht auf.

2. Kleinhirn Hämangioblastome

Befund	Empfehlung
Asymptomatische und stabile Tumoren	Beobachtung durch jährliche MRT Untersuchungen
Symptomatische Tumoren	Entfernen mittels chirurgischem Eingriff
Asymptomatisch mit Wachstum	Entfernen vor dem Auftreten irreversibler Defizite erwägen
Ödem durch Tumor	Ödeme werden als Vorstufen von Zysten erachtet, bei Symptomen wird die Tumorentfernung empfohlen.

Priorität bei chirurgischen Eingriffen an Kleinhirn Hämangioblastomen hat die vollständige Entfernung des soliden Tumors durch nachfolgenden Ablauf:

- Öffnung des Schädelknochens an der Rückseite.
- "Y" förmiger Einschnitt der Hirnhaut.
- Tumor und zugehörige Blutgefäße müssen identifiziert werden.
- Zuführende Blutgefäße werden verschlossen und durchtrennt.
- Einschnitt entlang der Grenzfläche von Tumor und Gehirngewebe.
- Benachbarte Zyste kollabiert beim Entfernen des soliden Tumors.

Für Tumoren größer als 2,5cm wird wahlweise eine Embolisation vor der OP durchgeführt, um das Risiko starker Blutungen zu reduzieren. Aufgrund eines möglichen zusätzlichen Risikos von Komplikationen ist die Embolisation jedoch nicht als Standard etabliert.

Eine minimal invasive OP-Technik kann in ausgewählten Fällen (speziell für kleine oberflächliche Tumoren) sinnvoll sein.

Der hohe Flüssigkeitsdruck innerhalb der Zyste kann auftretende Kopfschmerzen verursachen.

Mittels intraoperativer ICG Angiographie können zu- und abführende Blutgefäße des Tumors identifiziert werden, um zunächst die zuführenden Blutgefäße zu durchtrennen.

Intraoperatives Neuromonitoring wird bei Tumoren mit Bezug zu Gehirnnerven, dem Hirnstamm oder vierten Ventrikel empfohlen.

Nach der Operation von Kleinhirn Hämangioblastomen zeigen 83% der Patienten keine, jedoch 17 % kleinere und größere Komplikationen.

Defizite nach OP: 88% zeigen Verbesserung bzw. Stabilisierung, 12% zeigen milde oder (oftmals vorübergehende) neue Defizite.

Nach drei Monaten zeigen 98% keinerlei Defizite mehr, jedoch 2% haben bleibende Defizite.

3. Medulläre Hämangioblastome: Hirnstamm- und Rückenmark-Hämangioblastome

Indikation für eine chirurgische Entfernung von Tumoren:

- Symptomatische Tumoren
- Asymptomatische Tumoren bei Wachstum des Tumors oder der zugehörigen Zysten

Aktive Phäochromozytome müssen vor der Behandlung der Hämangioblastome entfernt werden.

Dexamethason (Cortison) vermindert als OP-Vorbereitung von medullären Hämangioblastomen Schwellungen des Rückenmarks. Embolisation großer Tumoren ist z.T. kompliziert, wenn die zuführenden Adern auch das Rückenmark versorgen. Sollte aber bei großen soliden Tumoren versucht werden.

Kleine Hämangioblastome, welche an der Rückseite des Rückenmarks liegen, ermöglichen einfachen Zugang mittels Hemilaminotomie: nur ein kleines Loch wird benötigt, ohne die Stabilität der Wirbelsäule zu reduzieren.

Große Tumoren erfordern eine Laminotomie: ein Teil des Wirbelkörpers wird für den Zugang zum Tumor ausgeschnitten und anschließend wiedereingesetzt.

Bei minimal invasiven Operationen werden Muskeln lediglich gedehnt, nicht durchtrennt.

Im Gegensatz zum Operationsablauf bei anderen Tumoren des Rückenmarks müssen Hämangioblastome abweichend behandelt werden, um starke Blutungen aufgrund deren dichter Gefäßstruktur zu vermeiden. Zudem besitzt das Rückenmarksgewebe eine hohe funktionale Dichte, d.h. Verlust von gesundem Gewebe verursacht neurologische Defizite. Das Herauslösen des Tumors muss exakt an dessen Oberfläche erfolgen.

Reihenfolge:

1. Grenzfläche zwischen Tumor und Gewebe öffnen
2. Identifikation der zu- und der abführenden Adern
3. Den Tumor durchkreuzende Nerven können ohne Gefahr von Defiziten abgeschnitten werden sofern die Tumoren an der Rückseite des Rückenmarks liegen
4. Zuführende Adern werden mittels Strompinzetten verschlossen und abgeschnitten
5. Abführende Adern werden zuletzt abgeschnitten, der Tumor kann entfernt werden

Neuromonitoring ist wichtig während der OP an Rückenmark Hämangioblastomen: elektrische Impulse werden von Händen und Füßen zum zentralen Nervensystem und entgegengesetzt gesendet, um mögliche Funktionsbeeinträchtigungen bereits während der OP feststellen zu können.

Ultraschall unterstützt während des Eingriffs, den Tumor exakt zu lokalisieren und nach der Operation die vollständige Entfernung des Tumors nachzuweisen.

Zysten bilden sich nach Entfernung des Tumors zurück. Falls mehrere Tumoren an derselben Zyste anliegen, werden die größten und am stärksten wachsenden vorrangig in derselben Operation entfernt, weil diese die Zyste erzeugt haben.

Tumoren an der Vorderseite des Rückenmarks können ebenso von der Rückseite behandelt werden, wenn die Größe der zugehörigen Zyste einen Durchgang ermöglicht.

Ergebnis der chirurgischen Eingriffe:

5 % der Patienten haben dauerhafte neurologische Defizite nach der Operation.

20 % leiden an vorübergehenden Defiziten, welche sich im Allgemeinen innerhalb 2-3 Wochen erholen.

Nur 20 % der Patienten erreichen eine Verbesserung ihrer Symptome vor der OP, d.h. eine frühe Behandlung von Rückenmarkstumoren wird stark empfohlen, um dauerhafte Defizite zu vermeiden!

Wiederholte Rückenmarks-Operationen können zu verstärktem Verlust von Funktionalität und chronischen Schmerzen führen, da die Schmerzfasern während des Eingriffs manipuliert werden. Anhaftungen des Rückenmarks verursachen möglicherweise Vernarbungen, durch Zunähen des Betts des Tumors nach dessen Entfernung kann dies reduziert werden. Bei wiederholten Kleinhirn Operationen wird keine Zunahme der Defizite beobachtet.

Hämangioblastome wachsen ungleichmäßig, d.h. es ist keine zuverlässige Zeitschiene von Entdeckung bis zum Auftreten von Symptomen vorhersagbar.

Die Embolisation der zuführenden Blutgefäße sollte bei großen soliden Hämangioblastomen ein bis zwei Tage vor der Operation erfolgen. Bei längerem Zuwarten entsteht ein Risiko von Tumornekrose und damit Volumenzunahme.

4. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Die Chirurgie wird aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bei der Tumorbehandlung allgemein als Therapie der ersten Wahl empfohlen, jedoch gibt es auch Ausnahmen, z.B. für Patienten in schwachem physischem Zustand und im Fall multipler Tumoren und / oder diffusem Befall.

- Behandlung mit vorübergehendem Zeitgewinn:
 - Druckentlastung kann vorübergehend Symptome lindern durch erweitem und oder entfernen von Knochen und/oder Membranen.

- Embolisierung kann ebenso kurzfristig Beschwerden erleichtern, da jedoch der Tumor überlebt, kommen die Symptome wieder.
- Zysten können mittels Katheter von Druck entlastet werden.
- Der Nutzen der Strahlentherapie wird kontrovers diskutiert.
- Chemotherapie befindet sich noch im experimentellen Stadium.
- Die Wirkung einer Behandlungsmethode muss für eine Anerkennung die natürliche Verlaufskurve übersteigen.

Strahlentherapie:

- Strahlenchirurgie (konzentrierte hohe Dosis): Bislang zeigt keine Studie einen positiven Effekt auf lange Sicht verglichen zur natürlichen Verlaufskurve. Eine präventive Bestrahlung kann derzeit nicht empfohlen werden. Wohl aber kann diese als Alternative bei wachsenden inoperablen Tumoren erwogen werden.
- Ergebnis einer Metaanalyse (gemeinsame Datenbasis aus mehreren Veröffentlichungen): 5 Jahres Kontrollrate 80-90% (keine Veränderung), Komplikationen bei 0-50% (Median 3.1%), meist Hydrozephalus, Nekrose von Hirngewebe in der Nähe des bestrahlten Tumors, Kopfschmerzen und Ödeme.

Chemotherapie: Pazopanib zeigt eine gute Wirksamkeit bei Nierenzellkarzinomen und Pankreaskarzinomen, jedoch nur geringe Wirkung bei Hämangioblastomen.

Erkenntnisse:

- Hämangioblastome sind gutartige Tumoren, chirurgische Eingriffe zeigen die besten Ergebnisse.
- Eine frühe Entdeckung mittels MRT und rechtzeitige Operation ist sehr wichtig, bevor es zu irreversiblen Defiziten kommt.
- Hämangioblastome wachsen wechselhaft, deshalb ist keine zuverlässige Vorhersage möglich.
- Behandlung wird erforderlich beim Auftreten von Symptomen, empfohlen wird sie bereits bei Wachstum, selbst wenn der Tumor noch asymptomatisch ist.
- Bestrahlung und Chemotherapie werden empfohlen, wenn Chirurgie nicht möglich ist, jedoch entsteht hiervon kein vorbeugender Effekt.