



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα»

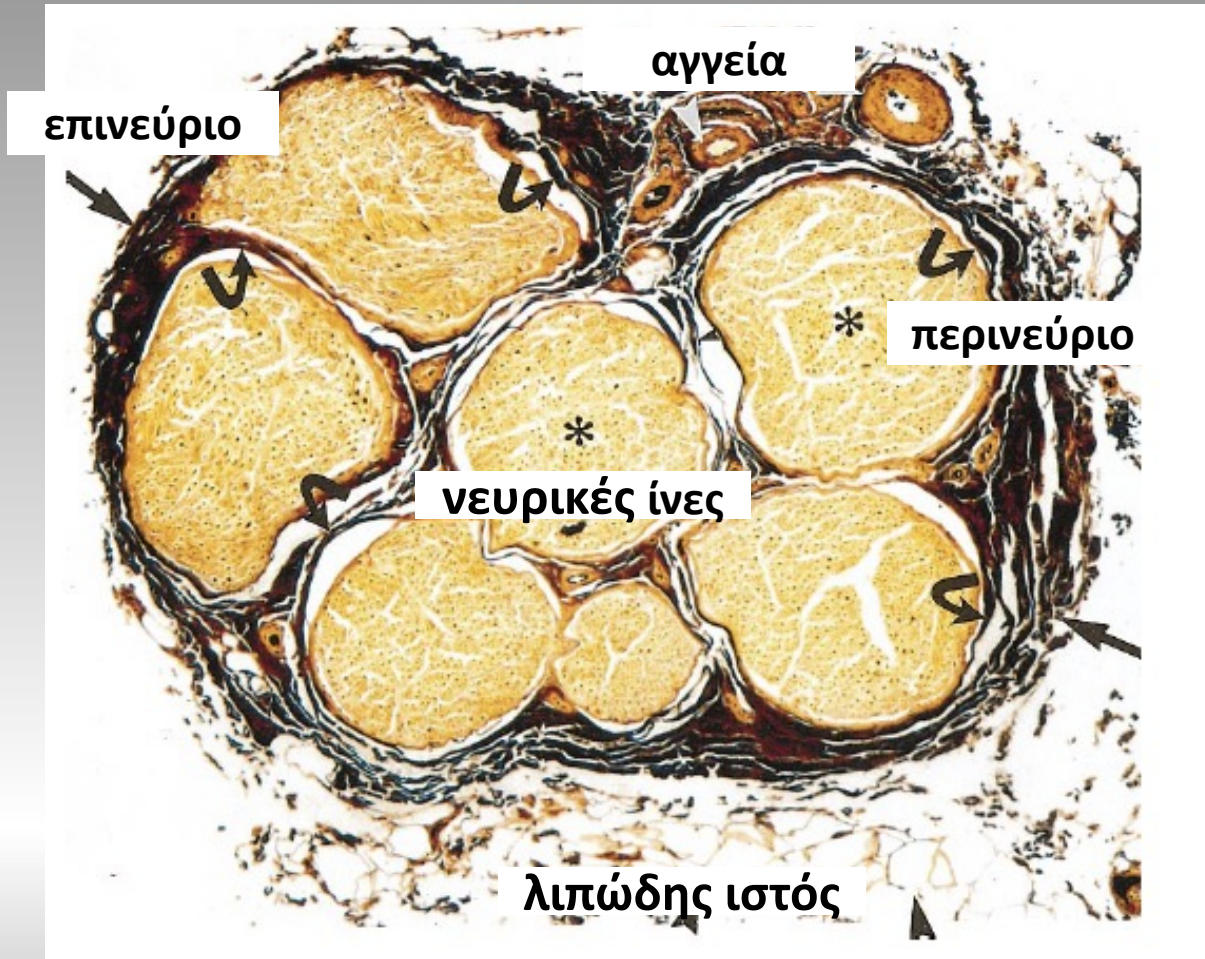
Β' ΕΞΑΜΗΝΟ Φεβρουάριος – Ιούνιος 2022

## ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΕΛΥΤΡΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

Ευαγγελία Σκαρπίδη MD, FCAP

MICROMEDICA LABS

# Δομή περιφερικού νεύρου



# Καλοήθεις Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων WHO 2020

1. Σβάννωμα
2. Νευροϊνώμα
3. Περινευρίωμα
4. Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)
5. Δερματικό μύξωμα ελύτρων περιφερικών νεύρων
6. Μονήρες, περίγραπτο νεύρωμα
7. Έκτοπο μηνιγγίωμα και μηνιγγοθηλιακό αμάρτωμα
8. Καλοήθης όγκος triton/νευρομυϊκό χορίστωμα
9. Υβριδικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων

# Σβάννωμα

- Όγκος αποτελούμενος αποκλειστικά (ή σχεδόν αποκλειστικά) από διαφοροποιημένα κύτταρα Schwann
- Υπότυποι: «αρχαίο», κυτταροβριθές, πλεξοειδές, επιθηλιοειδές, μικροκυστικό/δικτυωτό

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- >90% μονήρη και σποραδικά
- Όλες οι ηλικίες αλλά peak 4<sup>th</sup> – 6<sup>th</sup> decade



# Σβάννωμα

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Εντόπιση: περιφερικά νεύρα στο δέρμα και τον υποδόριο της κεφαλής και τραχήλου ή στις καμπτικές επιφάνειες των άκρων.
- Ενδοσκληρίδιοι, εξωμυελικοί όγκοι σπονδυλικής στήλης («dumbbell tumors»: ανάπτυξη στα νευρικά τρήματα)
- NF2 πολλαπλοί παρασπονδυλικοί όγκοι
- Κρανιακά νεύρα – όγκοι γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας
- Αμφοτερόπλευρη συμμετοχή κρανιακών νεύρων **NF2**
- Σπανιότερα σε σπλαχνικά όργανα, οστά, κεντρικό νευρικό σύστημα

# Σβάννωμα

## Παθογένεση

- Απώλεια έκφρασης nestin (NF2)
- Προϊόν του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *NF2* στο chr. 22q
- 50-75% των σποραδικών αδρανοποιητικές μεταλλάξεις *NF2*
- Πολλαπλά σβαννώματα ***NF2 - σβαννωμάτωση***
- *NF2*-σχετιζόμενα <30 έτη  
+/- μηνιγγιώματα, γλοιώματα (επενδυμάτια)
- Αμφοτερόπλευρα αιθουσαία σβαννώματα = *NF2*
- Σβαννωμάτωση: πολλαπλά (όχι αιθουσαία, όχι μηνιγγιώματα)

# Σβάννωμα

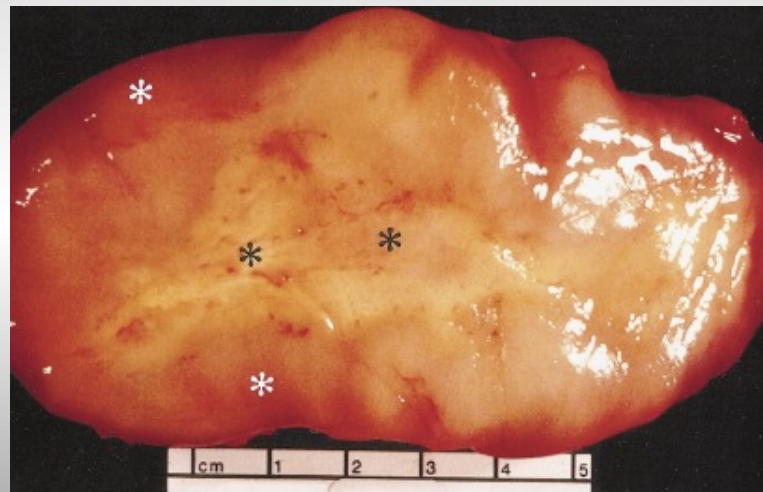
## Κλινικά ευρήματα

- Βραδέως αναπτυσσόμενοι όγκοι
- Ασυμπτωματική μάζα ή τυχαίο απεικονιστικό εύρημα
- Συμπτωματικά, επώδυνα (π.χ. ΣΣ)
- Αιθουσαία:                   απώλεια ακοής/ίλλιγος

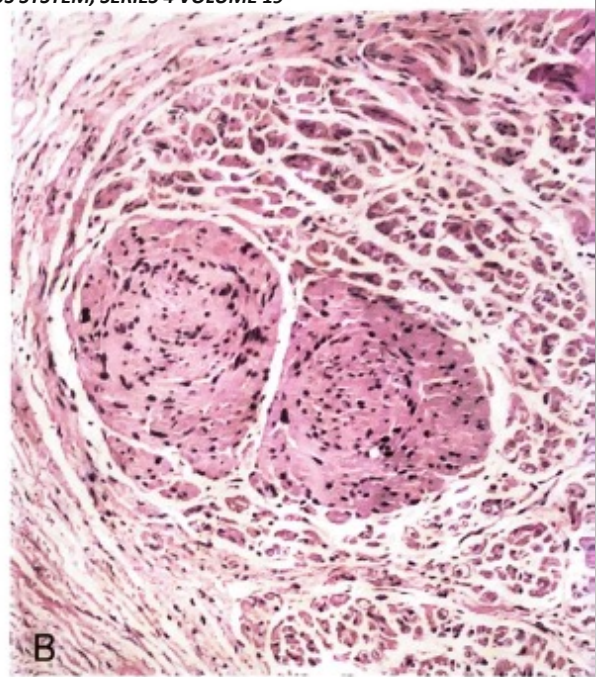
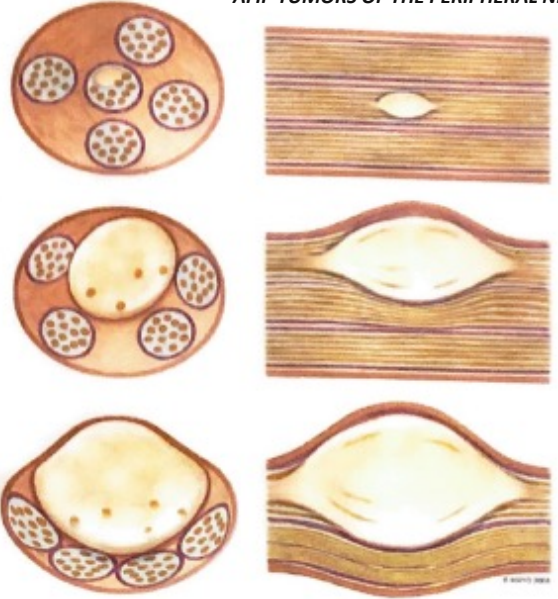
# Σβάννωμα

## Μακροσκοπικά ευρήματα

- Κυρίως μονήρη, ωσειδή με στιλπνή επιφάνεια,
- Κάψα (πλην σε ΚΝΣ, δέρμα, σπλάχνα, οστά)
- Συνήθως <10 εκ.
- <50% συμφυόμενο νεύρο που καλύπτει την κάψα
- Επιφάνεια διατομής: συμπαγής, φαιή, στίλβουσα με λευκοκίτρινες περιοχές ή και αιμορραγικές διαποτίσεις



# Σβάννωμα



- Περιγραπτη ωσειδής αλλοίωση,
- νεύρο που εισέρχεται και εξέρχεται

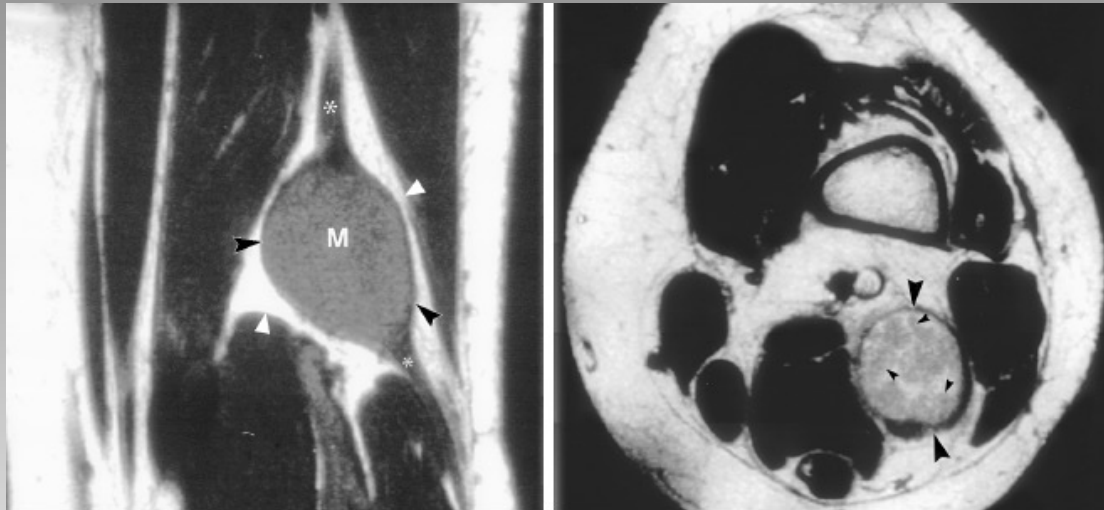


C

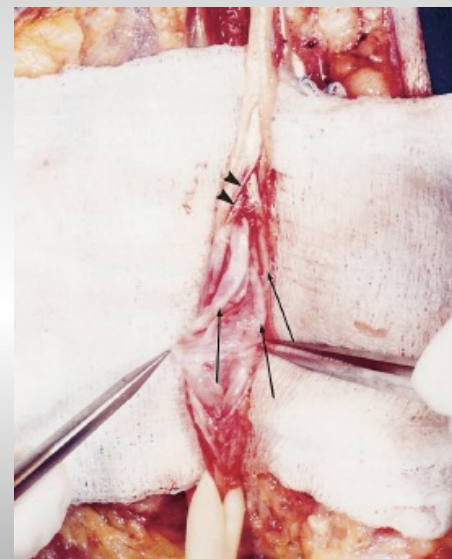
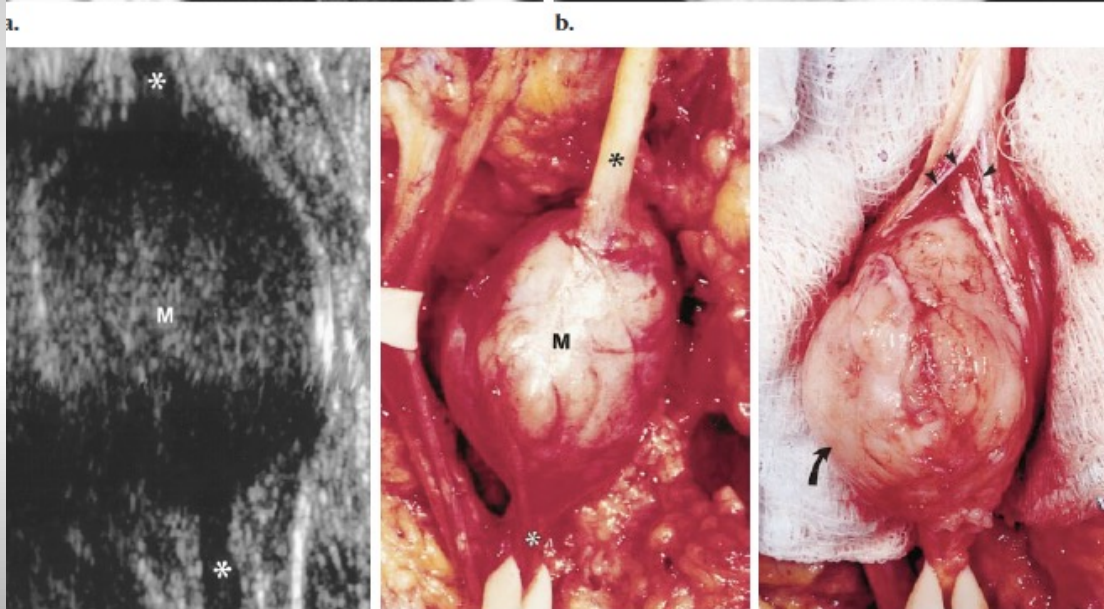
D



# Σβάννωμα



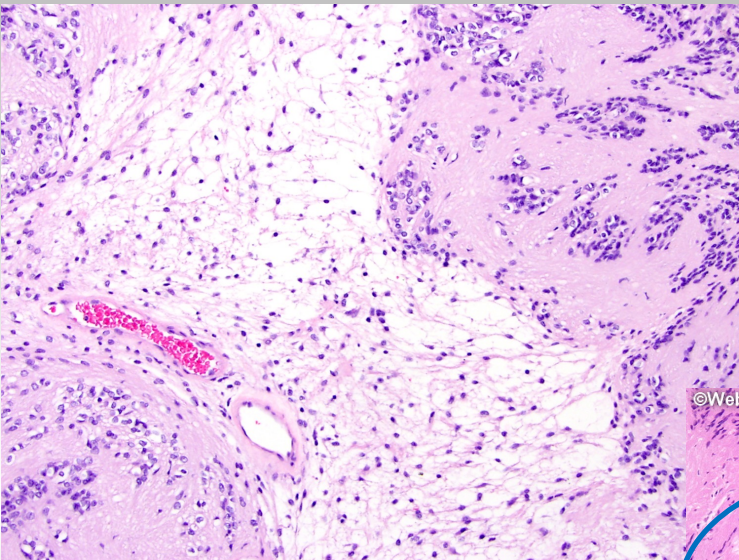
- Περιγραπτη ωοειδής αλλοίωση,
- νεύρο που εισέρχεται και εξέρχεται (\*)
- Διάνοιξη περινευρίου – αποχωρισμός από νεύρο



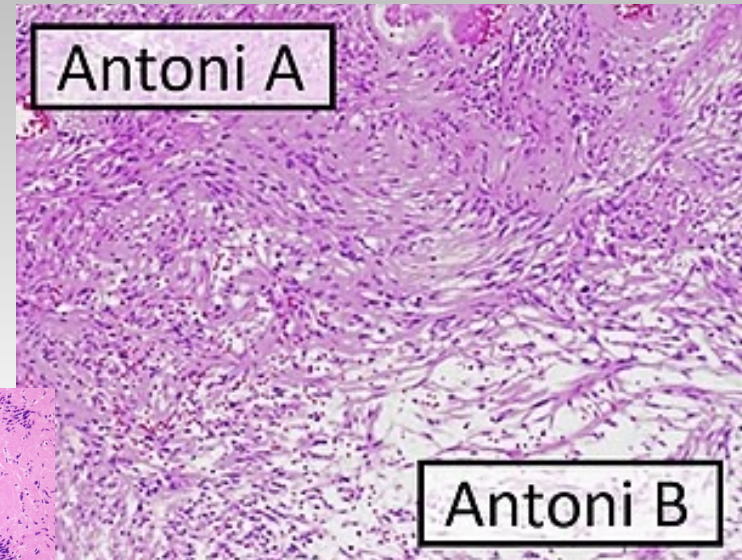
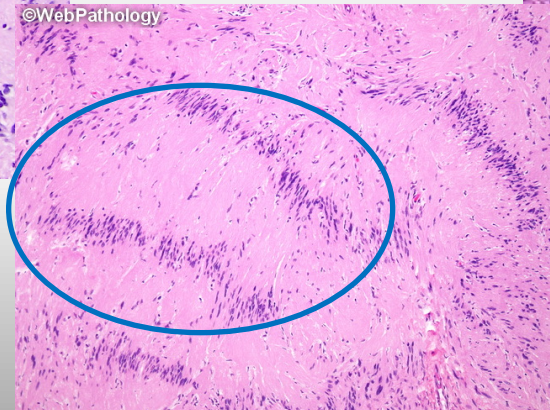
# Σβάννωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- **Κλασσικό**      Ενκαψωμένος ατρακτοκυτταρικός όγκος  
    Διφασικό: συμπαγείς (Antoni A) – Verocay bodies  
            χαλαρές (Antoni B) – παχύτοιχα αγγεία με υαλοειδοποίηση



©WebPathology

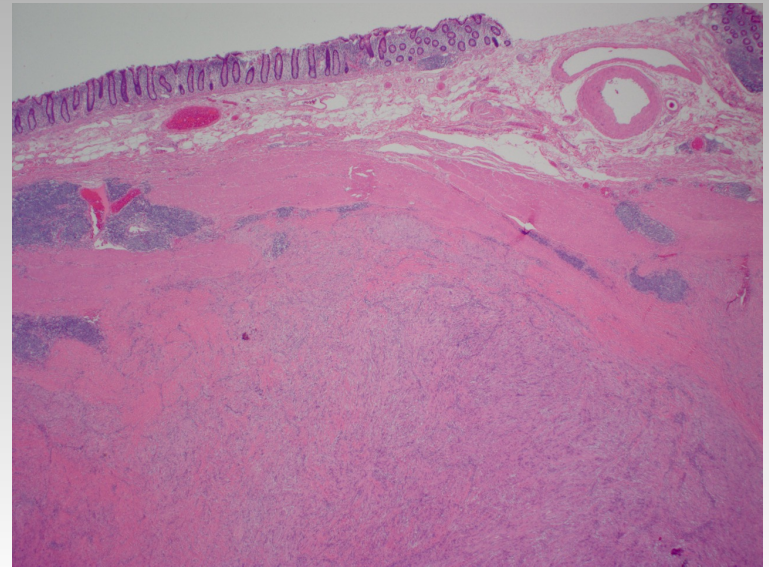
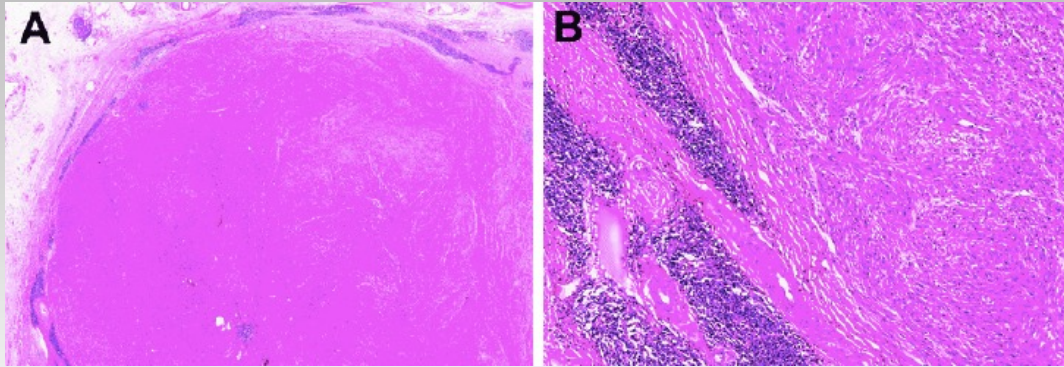




# Σβάννωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Κλασσικό Υποκαψική ζώνη λεμφικού ιστού (peritumoral lymphoid cuff)



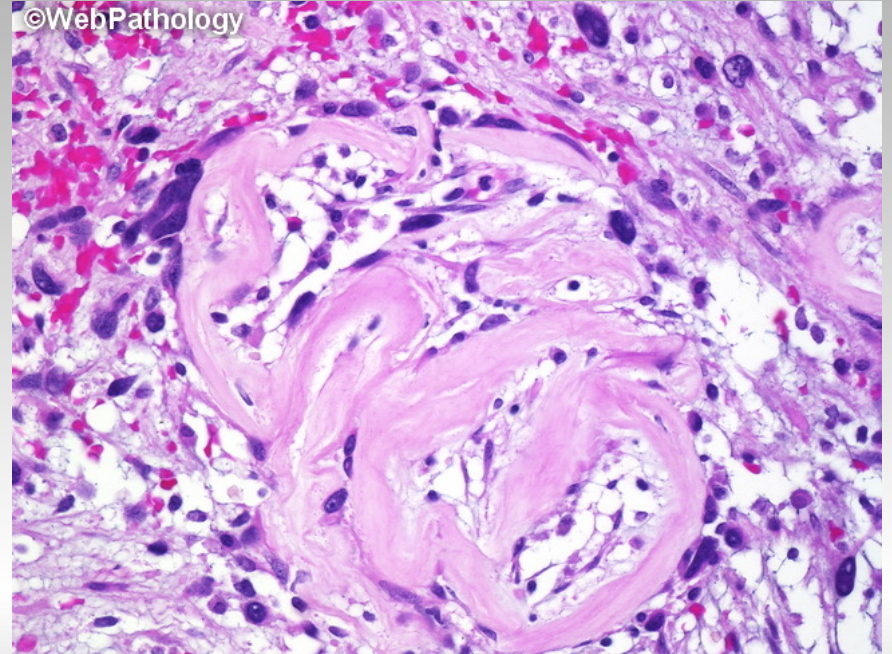
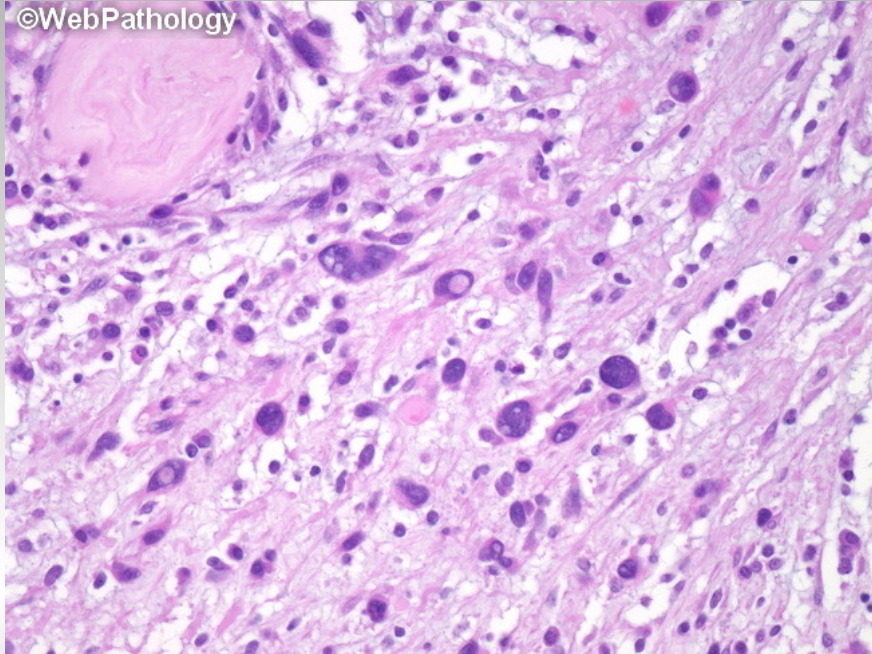




# Σβάννωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- «αρχαίο» εκφυλιστικού τύπου ατυπία (μεγάλοι εκτρωτικοί πυρήνες) υαλοειδοποίηση, κεντρικά ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις



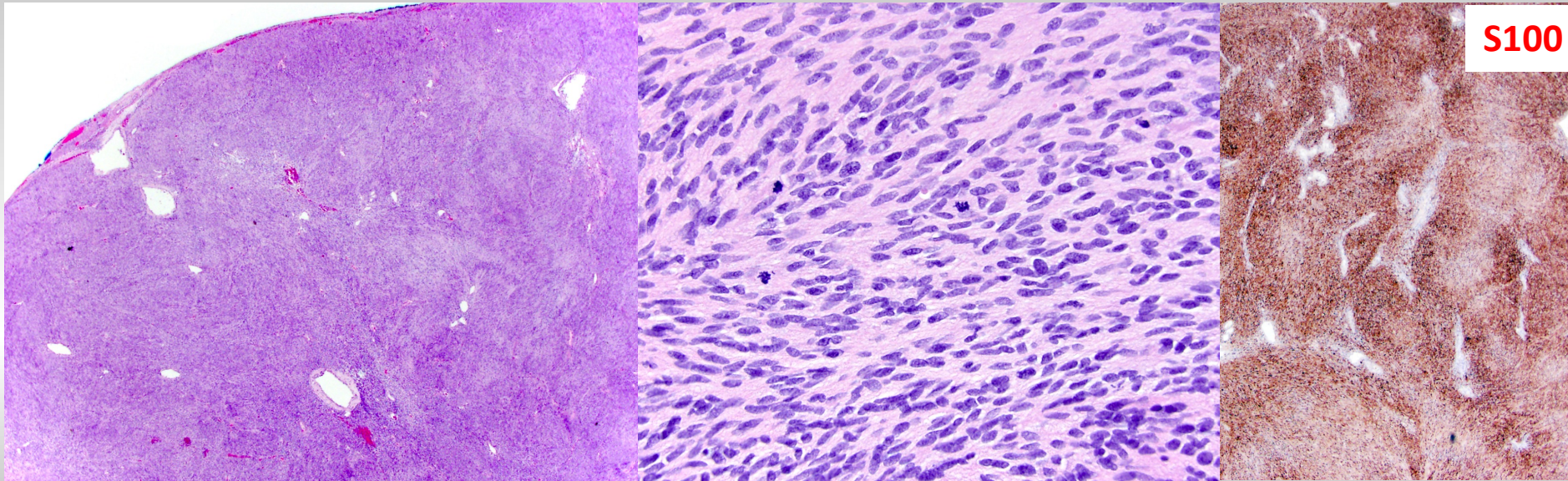


# Σβάννωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Κυτταροβριθές                    μεγάλα νεύρα/νευρικά πλέγματα  
(παρασπονδυλικά, μεσοθωράκιο, οπισθοπεριτοναϊκά, πύελο)  
Antoni A μόνο - χωρίς Verocay bodies  
μιτώσεις, μικροσκοπικές νεκρώσεις

Δ. Δ .    MPNST



# Σβάννωμα

## Αντιμετώπιση

- Χειρουργική εκτομή (gross total)

## Πρόγνωση

- Καλοήθεις όγκοι
- Συνήθως δεν υποτροπιάζουν
- Κακοήθης εξαλλαγής εξαιρετικά σπάνια (πρακτικά όχι)

# Καλοήθεις Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων WHO 2020

1. Σβάννωμα
2. **Νευροϊνώμα**
3. Περινευρίωμα
4. Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)
5. Δερματικό μύξωμα ελύτρων περιφερικών νεύρων
6. Μονήρες, περίγραπτο νεύρωμα
7. Έκτοπο μηνιγγίωμα και μηνιγγοθηλιακό αμάρτωμα
8. Καλοήθης όγκος triton/νευρομυϊκό χορίστωμα
9. Υβριδικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων

# Νευροΐνωμα

- Όγκος αποτελούμενος από διαφοροποιημένα κύτταρα Schwann, περινευρικά κύτταρα, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και υπολειμματικούς νευράξονες μέσα σε μυξοειδές ή κολλαγονοποιημένο εξωκυττάριο υπόστρωμα.
- Υπότυποι: «αρχαίο», κυτταροβριθές, πλεξοειδές, άτυπο

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Οι πιο συχνοί όγκοι από έλυτρα περιφερικών νεύρων
- Η πλειοψηφία σποραδικά, μονήρη
- Πολλαπλά **NF1** (Neurofibromatosis type 1)
- Διάχυτου τύπου, πλεξοειδή συγγενή
- Όλες οι ηλικίες



# Νευροϊνωμα

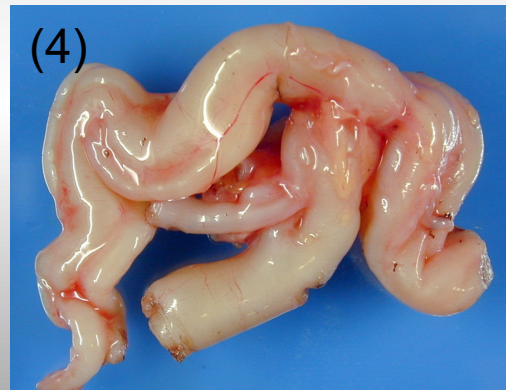
## Κλινικά ευρήματα

- Συχνότερη εντόπιση δέρμα μικρά νεύρα
- Λιγότερο συχνά εν τω βάθει μεγαλύτεροι κλάδοι
- NF1 πολλαπλοί παρασπονδυλικοί όγκοι
  
- Ασυμπτωματική μάζα, ευκίνητη, μαλακή
- Εν τω βάθει κινητικά ή αισθητικού τύπου συμπτώματα
- Πολλαπλά ή πλεξοειδή υπόνοια NF1

# Νευροϊνωμα

## Μακροσκοπικά ευρήματα

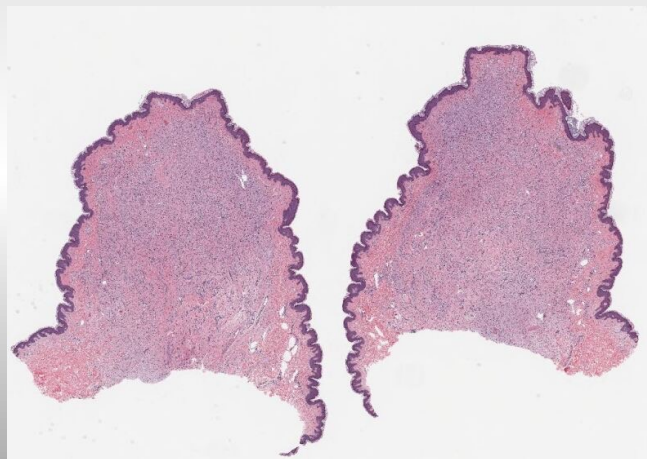
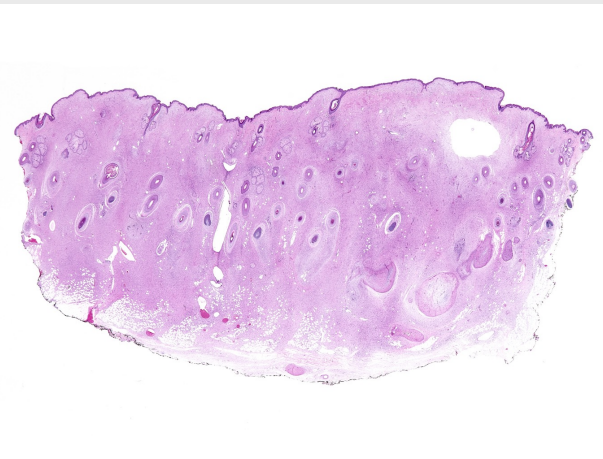
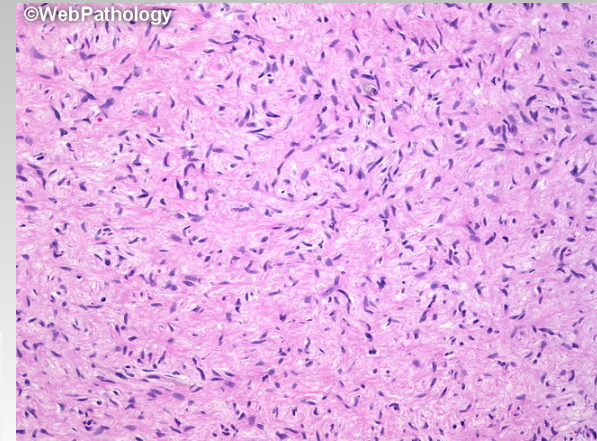
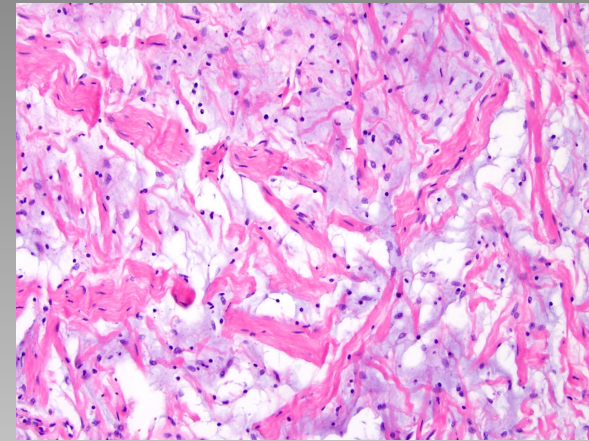
1. εντοπισμένο δερματικό
2. διάχυτο δερματικό
3. εντοπισμένο ενδονευρικό
4. πλεξοειδές ενδονευρικό
5. διάχυτος όγκος μαλακών μορίων



# Νευροϊνωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Ατρακτόμορφα κύτταρα χωρίς ατυπία με λεπτούς κυματοειδείς πυρήνες
- Χαλαρό, ετερογενώς μυξοειδές στρώμα
- Ίνες κολλαγόνου εν είδει «τριμμένου καρότου»
- Συμμετοχή : περινευριδιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα , νευράξονες
- Χωρίς κάψα, διηθητική παρυφή, ακόμα και αν μακροσκοπικά περιίγραπτα





# Νευροΐνωμα

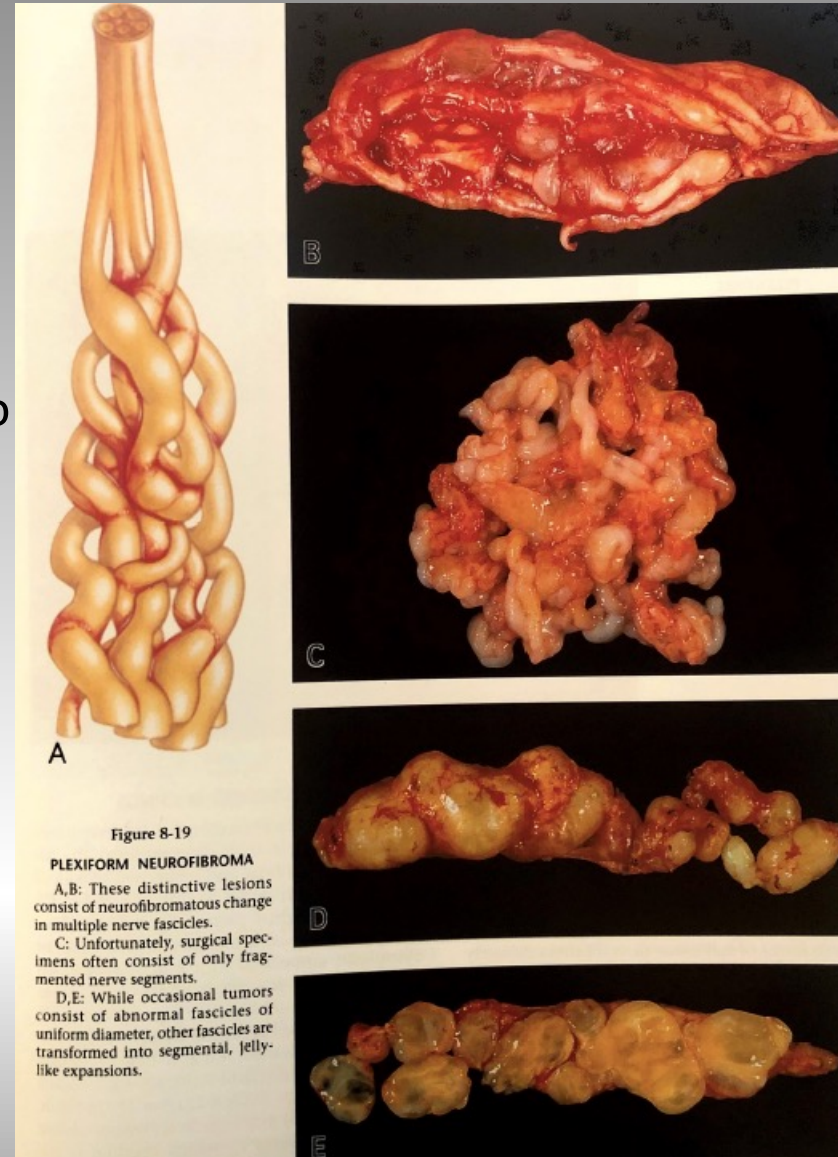
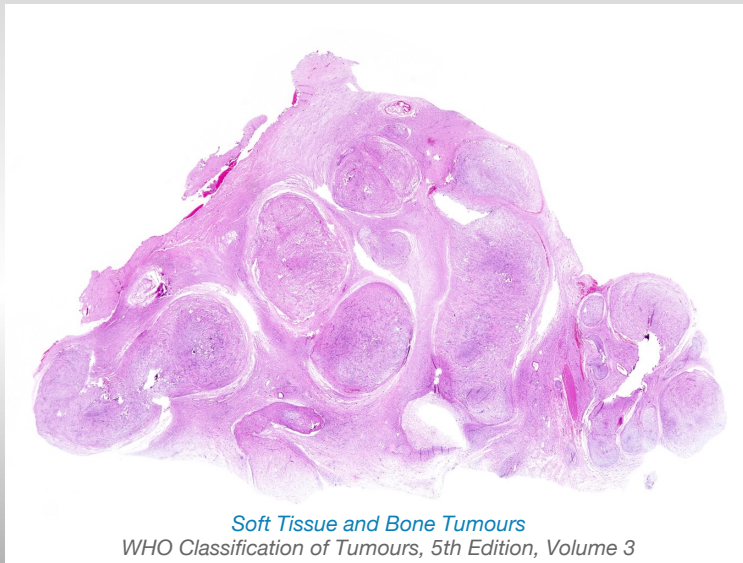
## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Πλεξοειδές

Μεγάλα νεύρα

πολλαπλοί νευρικοί κλάδοι  
καθένας περιβάλλεται από περινεύριο  
“bag-of-worms”

Κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής σε MPNST



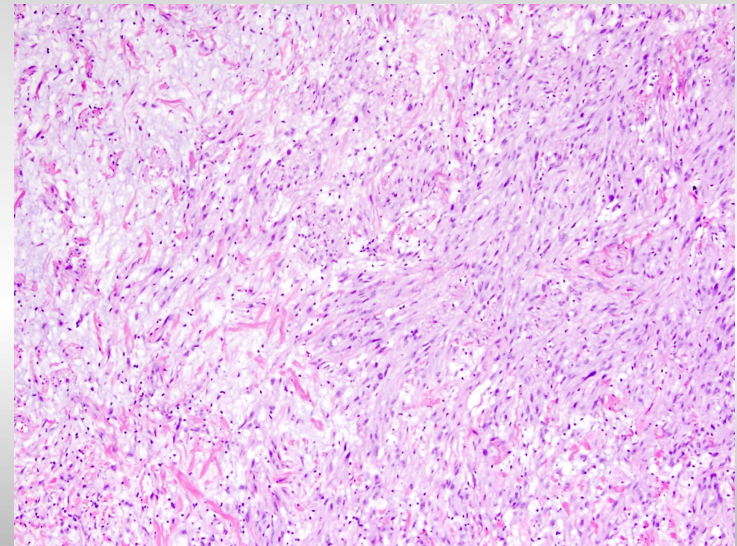
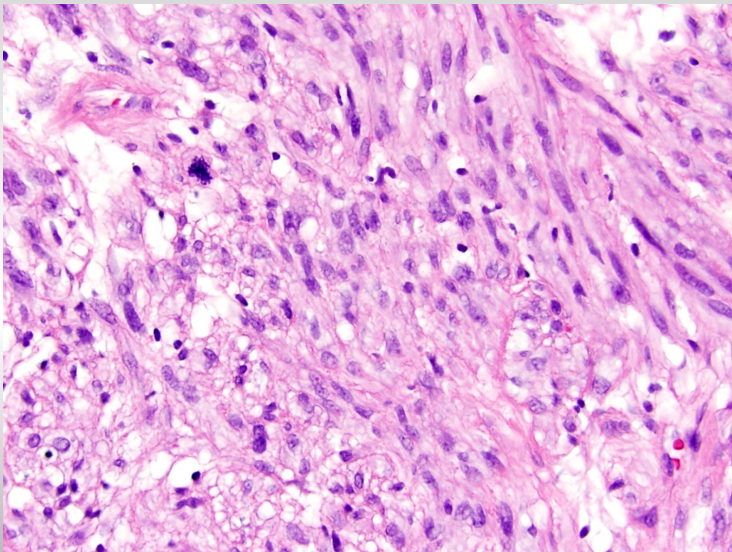
# Νευροϊνωμα

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Άτυπο / Άτυπο νευροϊνωματώδες νεόπλασμα αβέβαιου βιολογικού δυναμικού (AN/ANNUBP)

≥ 2 από:

- κυτταρική ατυπία
- κυτταροβρίθεια
- απώλεια αρχιτεκτονικής
- $<1,5 \text{ mit/mm}^2$  ( $<3/10 \text{ HPFs}$ )



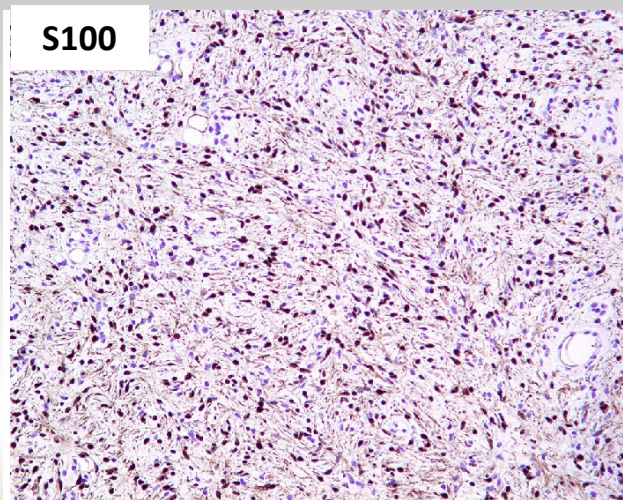


# Νευροϊνωμα

## Ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα

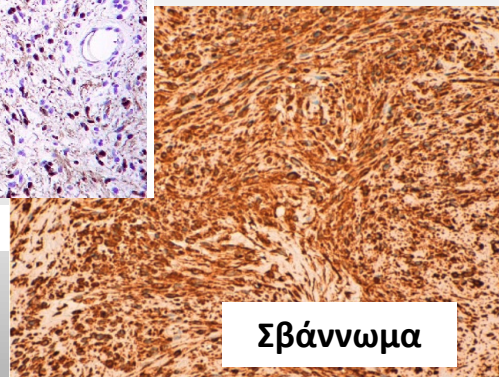
Αναδεικνύουν την ετερογενή κυτταρική σύνθεση

- **S100/SOX10** ετερογενής θετικότητα 30-60% των κυττάρων
- **CD34** ανάμεικτα ινοβλαστικά στοιχεία
- **EMA** <10% ανάμεικτα θετικά κύτταρα

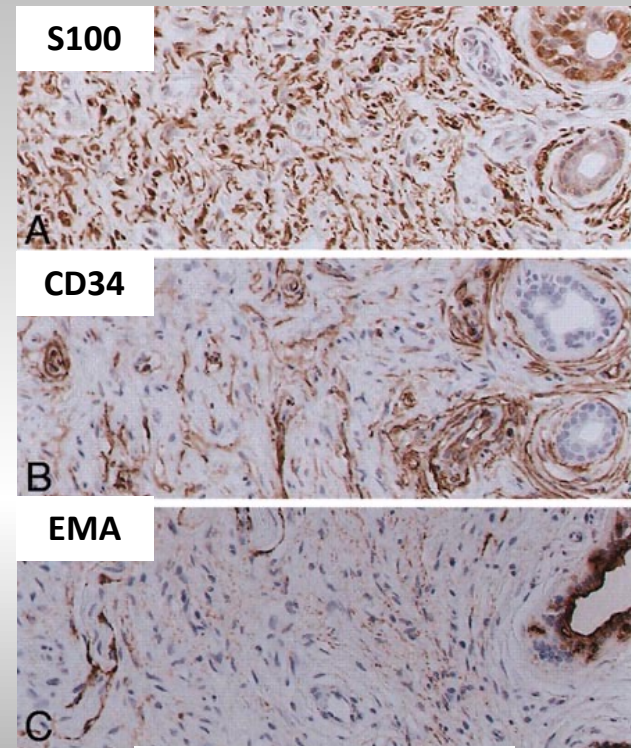


S100

Head&Neck Pathology 2020;14(3):374-380



Σβάννωμα



S100

A

CD34

B

EMA

C

Modern Pathology 2003;16(4):293-8

# Νευροϊνωμα

## Πρόγνωση

- Εντοπισμένα δερματικά Καλοήθη
- Πλεξοειδές/ANNUBP/ ενδονευρικό μεγάλων νεύρων: **πρόδρομοι MPNST**
- Διάχυτα δερματικά Σπάνια κακοήθης εξαλλαγή
- Διάχυτα ογκώδη μαλακών μορίων Καλοήθη



# Κακοήθεις Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων WHO 2020

1. Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)
2. Κακοήθης μελανωτικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων

# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

- Κακοήθης ατρακτοκυτταρικός όγκος
  - Σε έδαφος καλοήθους PNST ή σε ασθενείς με NF1
  - Σποραδικοί de novo
  - Μετά από ακτινοθεραπεία

Υπότυπος: επιθηλιοειδής

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Σπάνιοι όγκοι 3-5% των σαρκωμάτων μαλακών μορίων
- 20-50 ετών, παιδιά επί NF1
- NF1 ασθενείς συνήθως νεώτεροι

# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

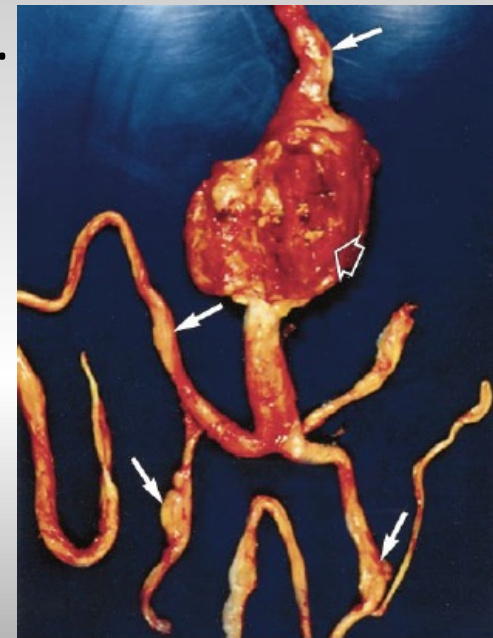
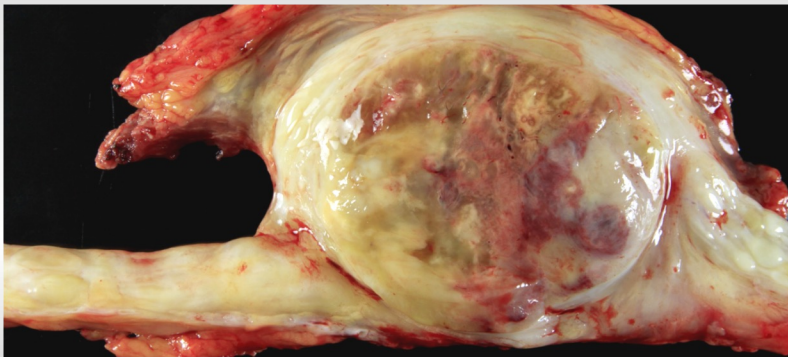
## Κλινικά ευρήματα

- Αυξανόμενου μεγέθους, επώδυνη/ανώδυνη μάζα,
- Ψηλαφητή ή τυχαίο απεικονιστικό εύρημα
- Ανάπτυξη σε νεύρο                   νευροπάθεια
  
- Όχι ειδικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά  
    προέλευση από μεγάλο νεύρο ή σε ασθενείς με NF1

# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Μακροσκοπικά ευρήματα

- Ανάπτυξη σε νεύρο ατρακτοειδής διόγκωση
- Ασθενείς με NF1 σε σχέση με πλεξοειδές νευροϊνωμα
- Συνήθως >5 εκ. κατά τη διάγνωση
- Λευκόφαιη-φαιή σαρκώδης επιφάνεια διατομής με αιμορραγικές διαποτίσεις και νεκρώσεις.



# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

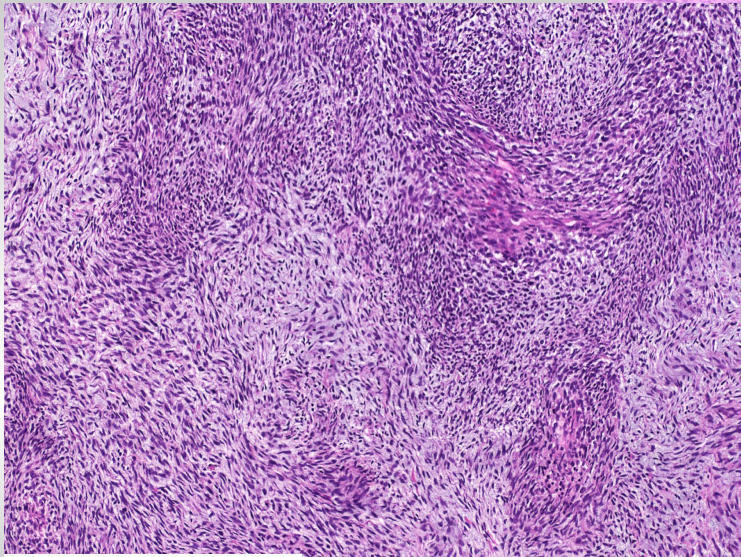
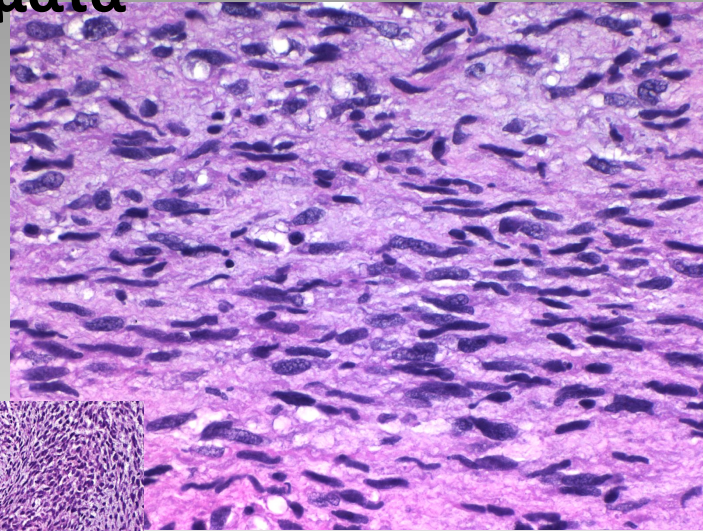
## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Ατρακτόμορφα κύτταρα σε δεσμίδες
- Εναλλασσόμενες αραιοκυτταρικές-κυτταροβριθείς περιοχές
- Αγγεία ενίοτε «αιμαγγειοπερικυτωματώδη»
- Αυξημένη κυτταροβρίθεια περιαγγειακά
- Μιτωτική δραστηριότητα, γεωγραφικού τύπου νεκρώσεις
- **Συνήθως σχετικά ομοιόμορφα** κύτταρα, ενίοτε πολύμορφα
- Ετερόλογη διαφοροποίηση (15 %)

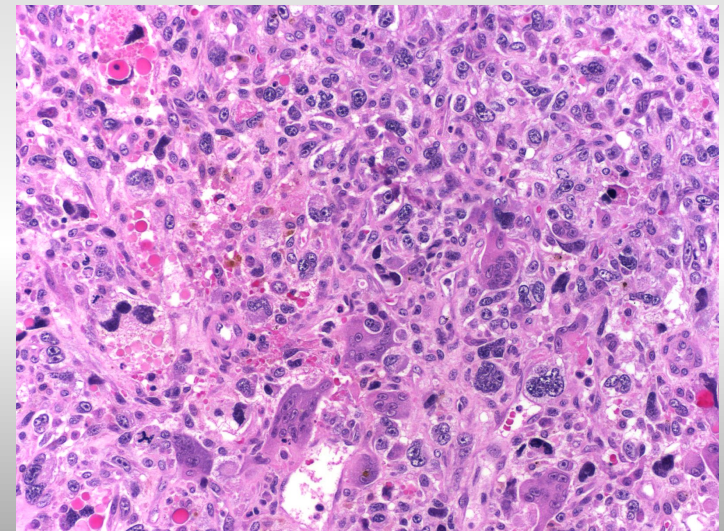
γραμμωτός μυς (κακοήθης όγκος Triton), οστό, χόνδρος, αγγεία  
αδενική διαφοροποίηση +/- βλέννη      NF1 σχετιζόμενοι

# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Μικροσκοπικά ευρήματα



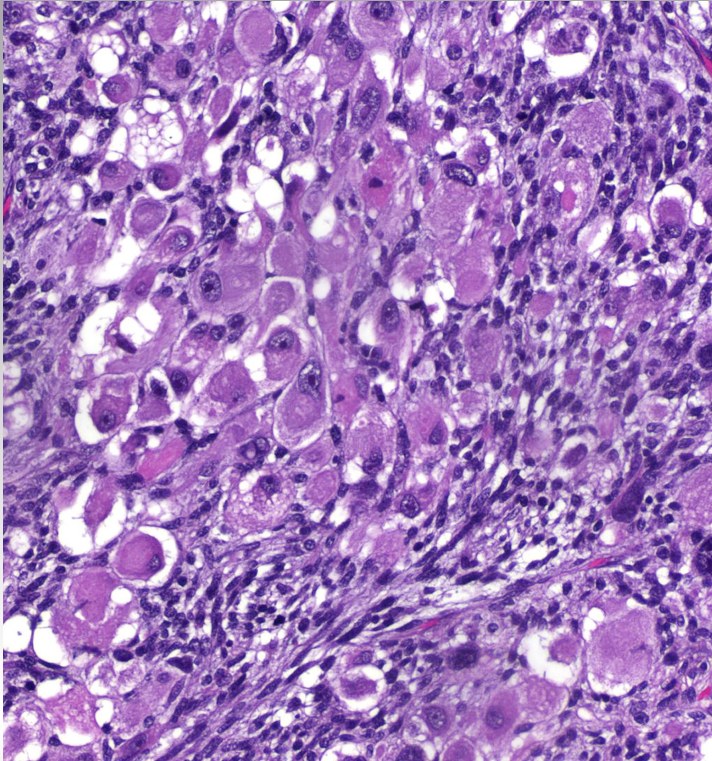
Marble-like



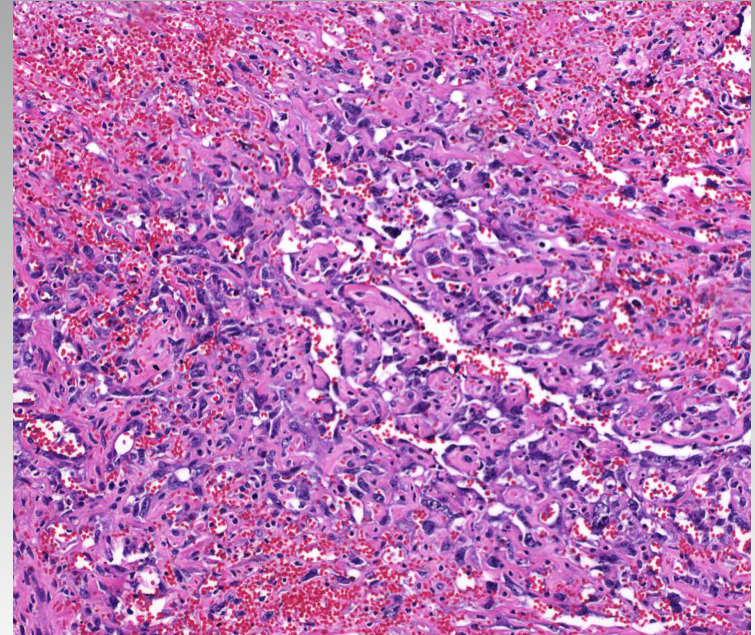


# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Μικροσκοπικά ευρήματα



Malignant Triton tumor



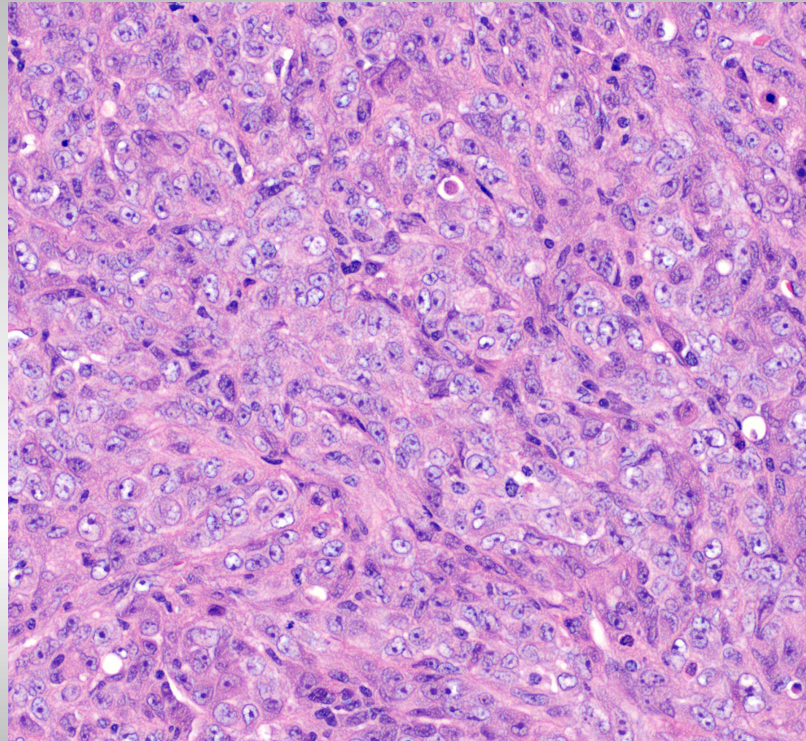
Angiosarcomatous  
differentiation



# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Επιθηλιοειδής (5%)
  - Δε σχετίζεται με NF1
  - «ζουμερά», επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα.



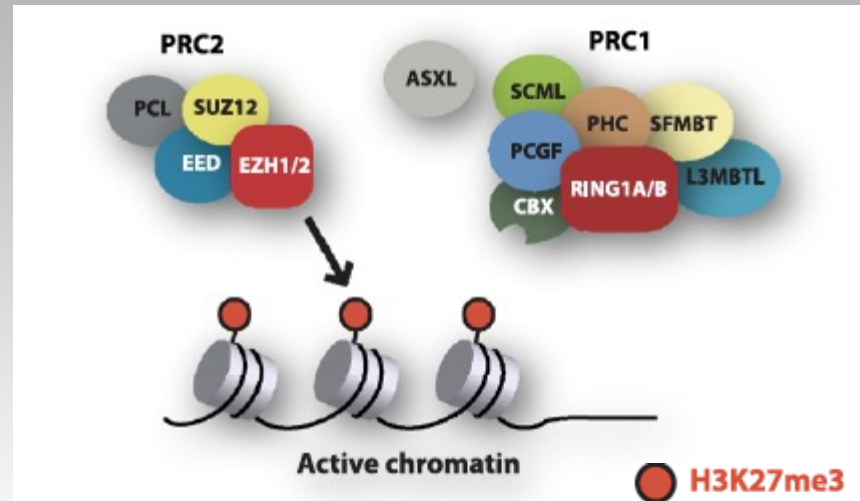


# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Νέα Γενετικά Δεδομένα

2014

μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν το σύμπλεγμα **PCR2** (Polycomb Repressive Complex 2)

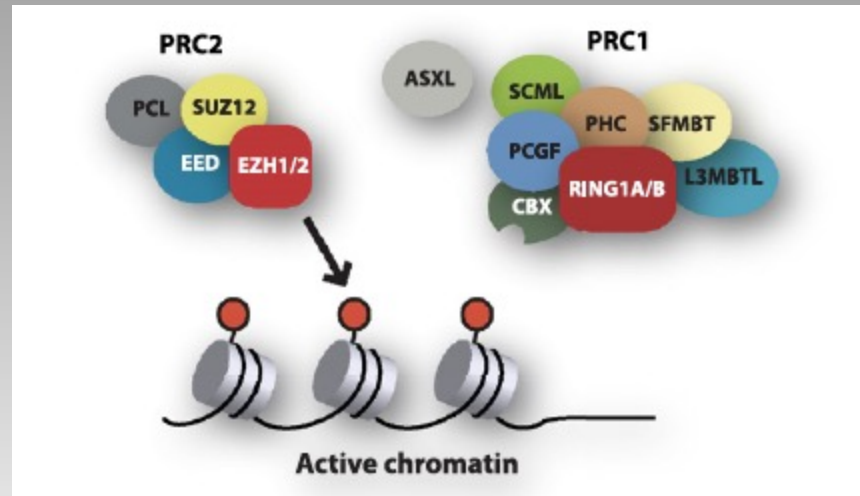


PCR2    μεθυλιωτικό ένζυμο    τριμεθυλίωση ιστόνης H3 στη lysine 27

Physiologic regulation of cell fate and proper stem cell differentiation  
Deregulation -> cancer development

# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Νέα Γενετικά Δεδομένα



- 90% μεταλλάξεις στα γονίδια *SUZ12* ή *EED*
- Ομόζυγες → απώλεια ενζυματικής λειτουργίας  
→ αδυναμία μεθυλίωσης H3





# Κακοήθης όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων (MPNST)

## Πρόγνωση

- Επιθετικό νεόπλασμα, κακής πρόγνωσης
- Εντόπιση στον κορμί, μέγεθος >5 εκ., τοπική υποτροπή, high-grade μορφολογία
- NF1-σχετιζόμενοι όγκοι
- Οι κακοήθεις όγκοι Triton ιδιαίτερα επιθετικοί

# Καλοήθεις Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων WHO 2020

1. Σβάννωμα
2. Νευροϊνώμα
3. Περινευρίωμα
4. **Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)**
5. Δερματικό μύξωμα ελύτρων περιφερικών νεύρων
6. Μονήρες, περίγραπτο νεύρωμα
7. Έκτοπο μηνιγγίωμα και μηνιγγοθηλιακό αμάρτωμα
8. Καλοήθης όγκος triton/νευρομυϊκό χορίστωμα
9. Υβριδικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων

# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

- Όγκος με νευροεξωδερμική διαφοροποίηση αποτελούμενος από επιθηλιοειδή-πολυγωνικά κύτταρα με άφθονο, κοκκιώδες, ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα
- Υπότυπος: κακοήθης

## Κλινικά χαρακτηριστικά

- Ενήλικες 4<sup>η</sup>-6<sup>η</sup> δεκαετία
- Μ:F 2-3:1
- Αφροαμερικάνοι συχνά πολλαπλοί
- Κακοήθεις πολύ σπάνιοι, συνήθως γυναίκες



# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Κλινικά ευρήματα

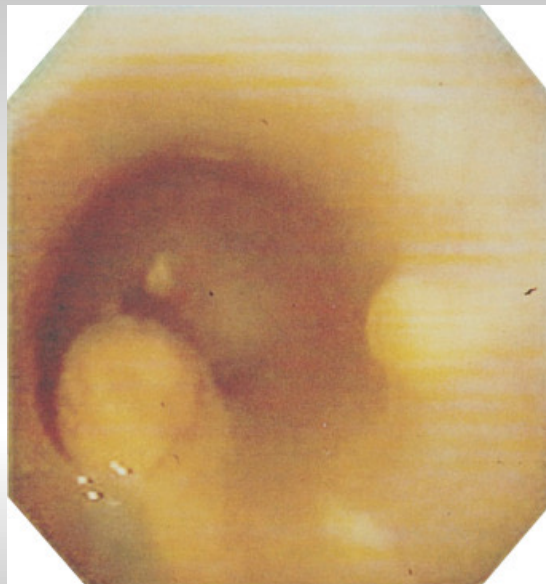
- Συχνότερη εντόπιση εν τω βάθει χόριο δέρματος /υποδόριος
- Κ&Τ, κορμός, εγγύς άκρα 25% γλώσσα  
5-15% μαστός
- ΓΕΣ (π.χ. οισοφάγος) Αναπνευστικό (λάρυγγας)
- Μονήρη 10% πολυεστιακά
  
- Ασυμπτωματικοί (συνήθως)
- Κνησμώδη ή επώδυνα δέρμα, γλώσσα

# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

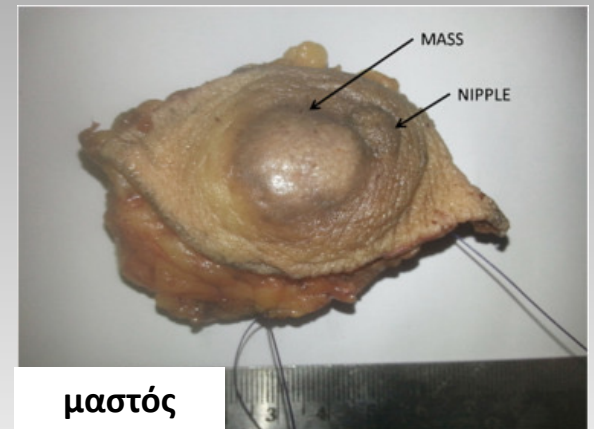
## Μακροσκοπικά ευρήματα

- Μικρά, κιτρινόφαια, συμπαγή οζίδια με ασαφή όρια, στο χόριο του δέρματος ή τον υποδόριο/υποβλεννογόνιο

@NejibBenYahia, MD



οισοφάγος



μαστός



# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Ασαφή όρια
- Στρώσεις, φωλεές, δοκίδες μεγάλων, ομοιόμορφων πολυγωνικών κυττάρων με **έντονα ηωσινόφιλο, κοκκιώδες κυτταρόπλασμα**
- Συνήθως όχι εμφανείς μιτώσεις
- Περινευριδιακές διηθήσεις
- **Έντονη/εκτεταμένη, «ψευδοεπιθηλιωματώδης», υπερπλασία υπερκείμενου πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου (δέρμα/βλεννογόνος)**

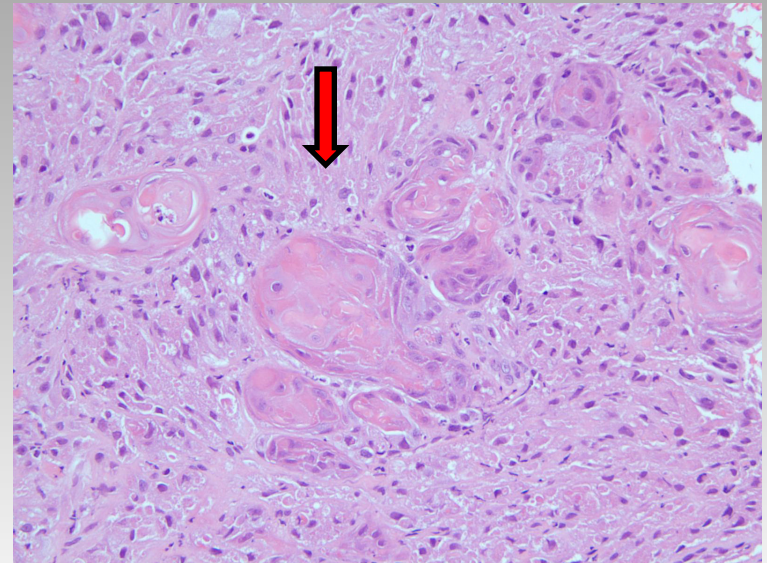
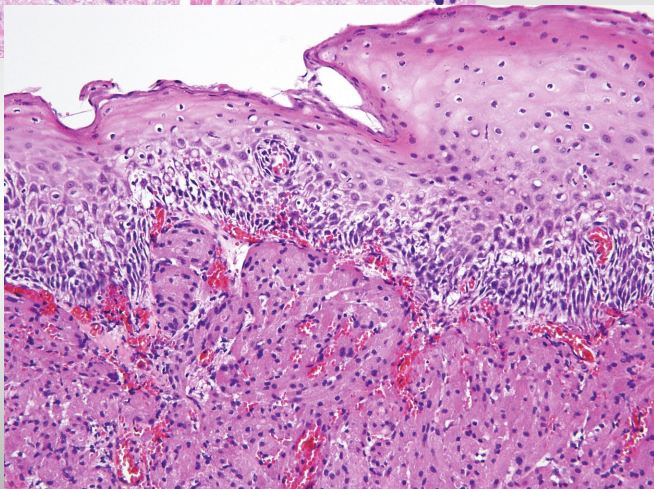
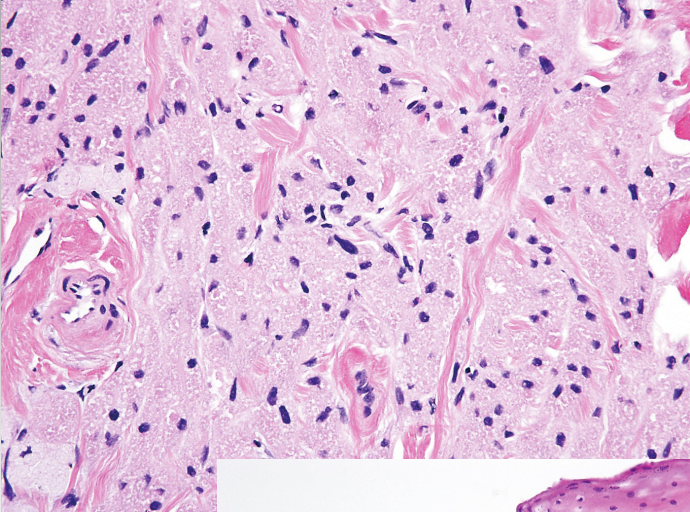
**!!!!** Σε επιφανειακές βιοψίες (ιδίως διεγχειρητικά)

**κίνδυνος λάθους** : διάγνωση καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα

# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- έντονα ηωσινόφιλο, κοκκιώδες κυτταρόπλασμα



Γλώσσα  
Ψευδοεπιθηλιωματώδης  
υπερπλασία

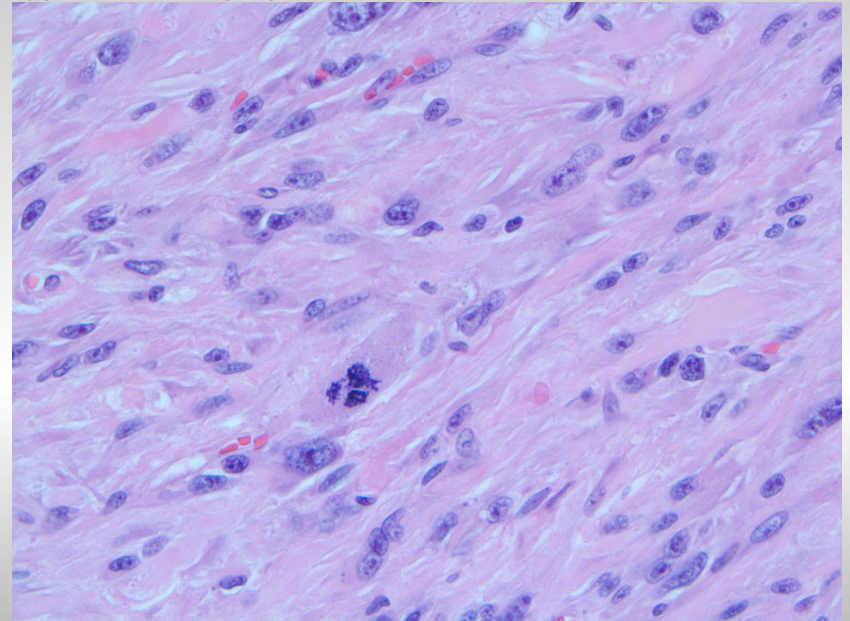


# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Μικροσκοπικά ευρήματα

- Κακοήθειες

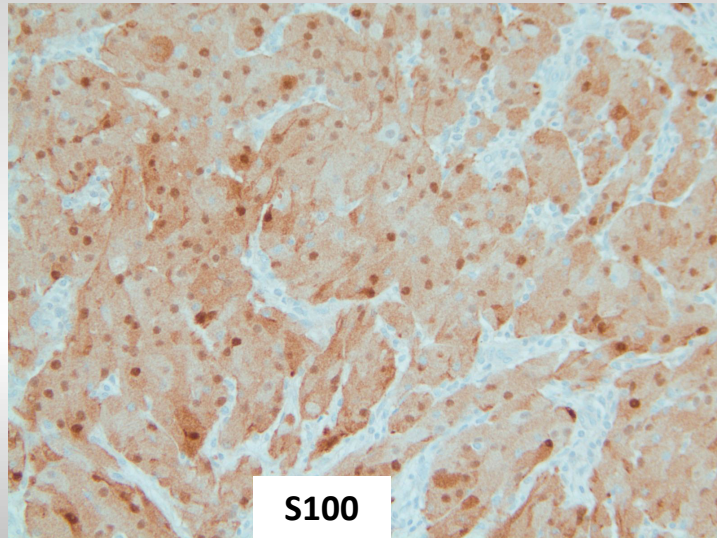
- Αυξημένη κυτταροβρίθεια
- Ατρακτοκυτταρική μορφολογία
- Αυξημένη σχέση πυρήνα/κυτταροπλάσματος
- Αραιοχρωματικοί πυρήνες με προέχοντα πυρήνια
- Έντονη πολυμορφία
- $>2$  μιτ/2 mm<sup>2</sup>
- Γεωγραφική νέκρωση



# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα

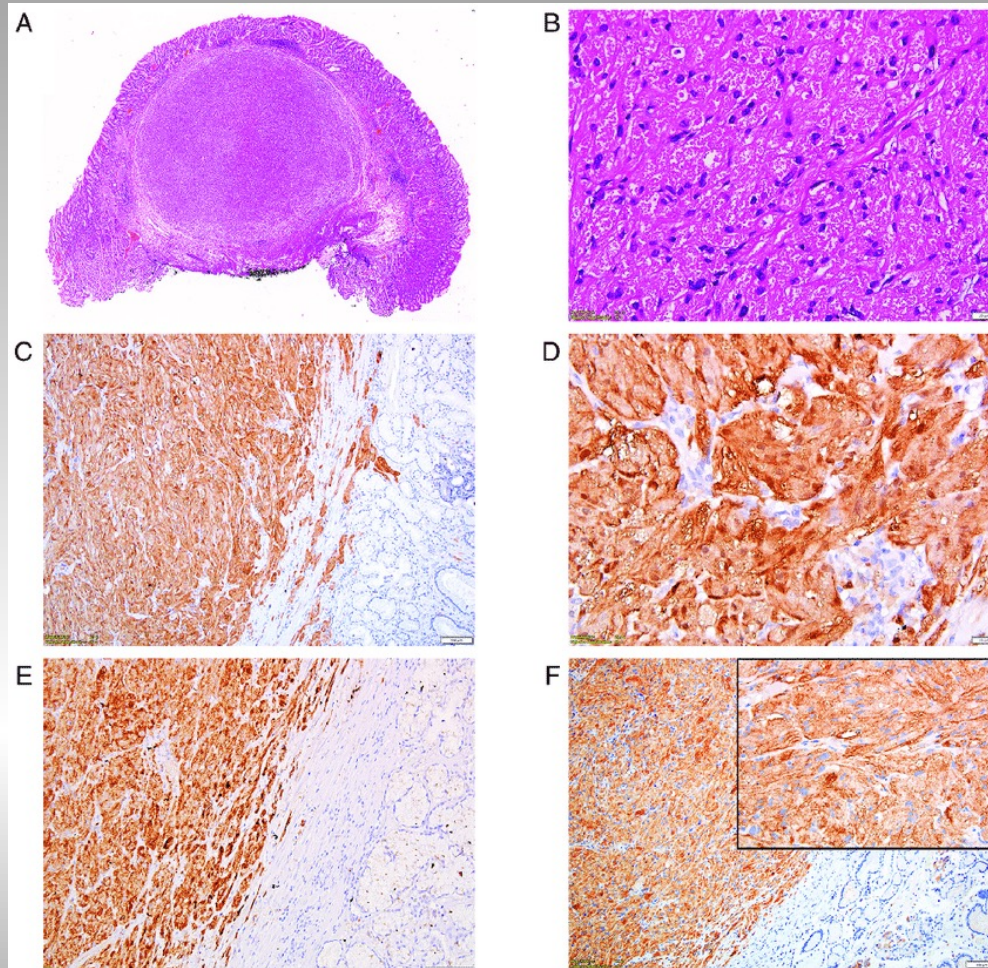
- S100/SOX10 (+)
- Inhibin A, calretinin (+)
- CD68, NKI/C3, NSE (+) μη ειδική (κυτταροπλασματικά λυσοσώματα)
- HMB45 (-)
- Melan A (+) εστιακά



# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα

στομάχι



S100

Inhibin A

CD56

# Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)

## Πρόγνωση

- Μεγάλη πλειοψηφία καλοήθεις
- Τοπική υποτροπή επί ατελούς εξαίρεσης
  
- Κακοήθεις 50% μεταστάσεις



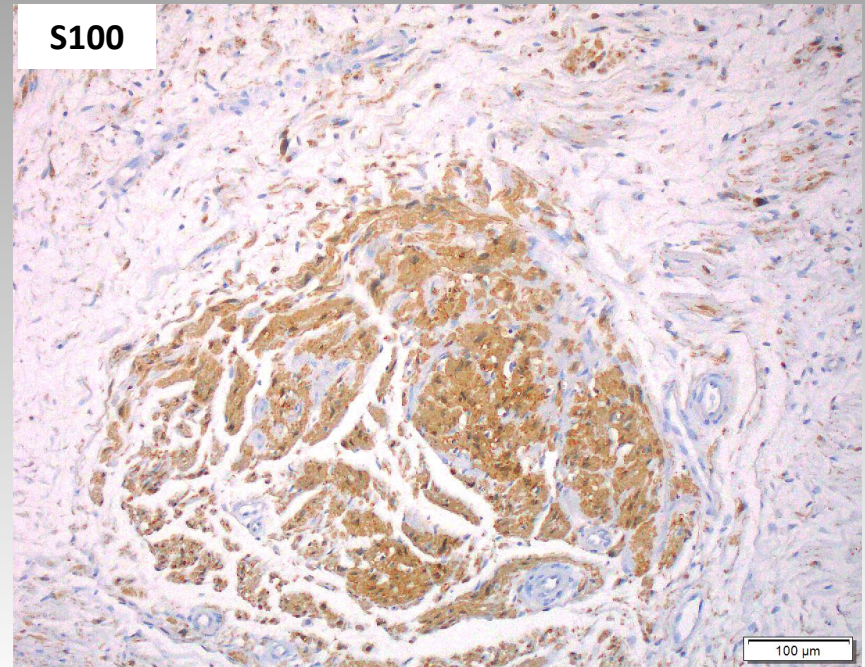
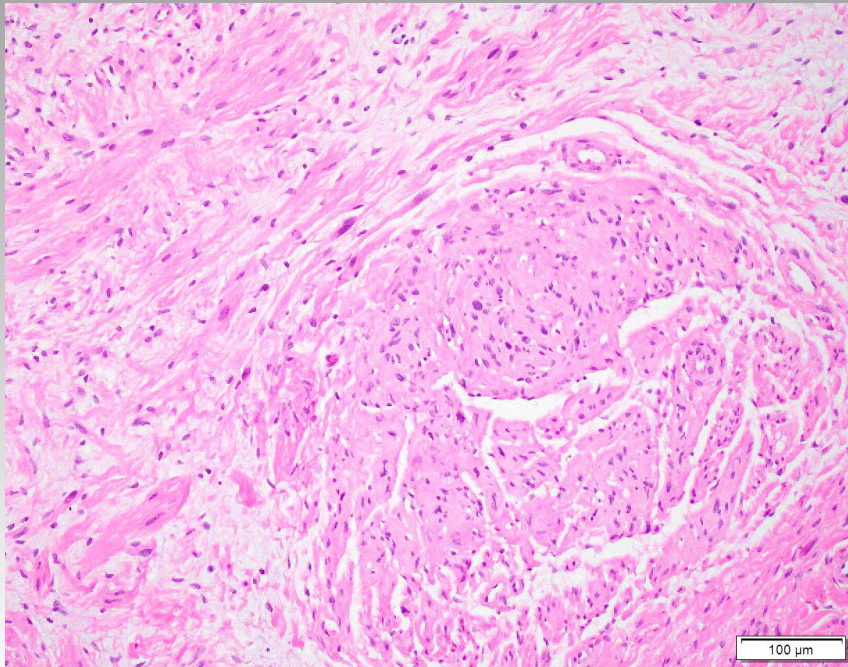
# Καλοήθεις Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων WHO 2020

1. Σβάννωμα
2. Νευροϊνώμα
3. Περινευρίωμα
4. Κοκκιοκυτταρικός όγκος (granular cell tumor)
5. Δερματικό μύξωμα ελύτρων περιφερικών νεύρων
6. Μονήρες, περίγραπτο νεύρωμα
7. Έκτοπο μηνιγγίωμα και μηνιγγοθηλιακό αμάρτωμα
8. Καλοήθης όγκος triton/νευρομυϊκό χορίστωμα
9. **Υβριδικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων**



# Υβριδικός όγκος από έλυτρα περιφερικών νεύρων

## Μικροσκοπικά ευρήματα



## Υβριδικό σβάννωμα/νευροϊνωμα

# Όγκοι από Έλυτρα Περιφερικών Νεύρων

- Οι όγκοι από έλυτρα περιφερικών νεύρων είναι συχνά νεοπλάσματα με κλασικά αναγνωρίσιμα χαρακτηριστικά αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να δημιουργήσουν διαγνωστικά προβλήματα.
- Η πρόοδος στη μοριακή βιολογία και την παθογένεση των όγκων αυτών έχει προσφέρει καινούργια «εργαλεία» για τη διάγνωση τους ενώ παρέχει και υποσχέσεις για στοχευμένες θεραπευτικές επεμβάσεις στους κακοήθεις όγκου.