



**Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.**

## **Veränderungen der Bauchspeicheldrüse**

## Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Juni/2017; Heft 2; Jahrgang 18  
Leben ohne Bauchspeicheldrüse
2. VHL-Rundbrief Juni/2016; Heft 2; Jahrgang 17  
Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 2.5 Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse - Diagnose und Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren bei VHL-Patienten
3. VHL-Rundbrief Feb./2012; Heft 1; Jahrgang 13  
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Stuttgart 2011  
Vortrag Prof. Dr. K. H. Link, Asklepios Paulinen Klinik, Wiesbaden  
Thema: Therapie von Tumoren der Bauchspeicheldrüse bei VHL-Betroffenen
4. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung  
März 2010  
Beitrag: Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse - Diagnose und chirurgische Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren bei VHL-Patienten  
Prof. Dr. Link, Wiesbaden und Prof. Dr. Ritter, Ibbenbüren
5. VHL-Rundbrief Nov./2008; Heft 4; Jahrgang 9  
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Hannover 2008  
Vortrag (- Auszug -) Herr Prof. Dr. M. Ritter, Klinikum Ibbenbüren  
Thema: Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren bei VHL
6. VHL-Rundbrief Feb./200;8 Heft 1; Jahrgang 9  
Neuroendokrine Pankreastumore bei der von Hippel-Lindau'schen Erkrankung  
Artikel aus dem amerikanischen zusammengefasst von Prof. Dr. Ritter
7. VHL-Rundbrief Aug./2007; Heft 3; Jahrgang 8  
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Mainz 2006  
Vortrag Prof. Dr. Link, Direktor des chirurgischen Zentrums Asklepios Paulinen Klinik (APK) und des Asklepios Tumortherapie Centrums (ATC), Wiesbaden  
Thema: Diagnose und chirurgische Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren
8. VHL-Rundbrief Feb./2005; Heft 1; Jahrgang 6  
Tumoren der Bauchspeicheldrüse bei der von Hippel - Lindau Krankheit  
Von Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg im Breisgau
9. VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte - Hrsg.  
Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.,  
Nov. 2002  
Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
Beitrag: Veränderungen der Bauchspeicheldrüse
10. VHL-Rundbrief Feb./2000; Heft 1; Jahrgang 1  
Behandlung von Pankreastumoren  
Deutsche Übersetzung von Sven Gläsker eines Artikels von  
Steven K. Libutti, M.D., Peter L. Choyke, M.D., David L. Bartlett, M.D., Hernan Vargas, M.D.,  
McClellan Walther, M.D., Irina Lubensky, M.D., Gladys Glenn, M.D., W. Marston Linehan,  
M.D. und H. Richard Alexander, M.D., Bethesda, Maryland

## VHL-Rundbrief Juni/2017; Heft 2; Jahrgang 18

### Leben ohne Bauchspeicheldrüse

Gekürzte Fassung einer Broschüre der Universitätsklinik Heidelberg

Nach Bauchspeicheldrüsenoperationen kann es je nach Operationstechnik zur Zuckerkrankheit (Diabetes) kommen. Da diese Form des Diabetes (Typ 3c, pankreopriver Diabetes) sich von den häufiger auftretenden Diabetestypen 1 und 2 unterscheidet, kommt es oft zu Unsicherheit bei den Betroffenen und behandelnden Ärzten. Der nachfolgende Artikel soll einen ersten Einblick in das Thema geben.

Entsprechend ihrer Funktionen besteht die Bauchspeicheldrüse aus zwei unterschiedlichen Anteilen: dem exokrinen und dem endokrinen Anteil.

Den Hauptteil bildet das exokrine Drüsengewebe (ca. 98% des Organs), welches die Verdauungssäfte (ca. 1,5 Liter täglich) mit seinen Verdauungsenzymen bildet. Über den Pankreasgang wird der Verdauungssaft in den Dünndarm abgegeben, wo er die Nahrungsbestandteile aufspaltet. Diese können dann vom Körper weiter verarbeitet werden.

Der endokrine Anteil (ca. 2% des Organs) produziert die Hormone Insulin (senkt den Blutzucker, fördert die Glykogenbildung in der Leber = Speicherform des Zuckers) und Glukagon (erhöht den Blutzucker durch Spaltung und Freisetzung des Glykogens). Diese Botenstoffe regulieren den Zuckstoffwechsel und damit den Blutzuckerspiegel. Bei einem Funktionsausfall der Bauchspeicheldrüse oder nach einer operativen Entfernung (=Pankreatektomie) kommt es durch den Insulinmangel zur Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) mit erhöhtem Blutzuckerspiegel. Da auch der exokrine Anteil fehlt, wird die Verdauung nicht mehr unterstützt und die Nahrung kann nicht mehr richtig aufgenommen werden.

#### **Was ist Diabetes mellitus?**

Zum Leben braucht der menschliche Körper Energie. Diese gewinnt er durch das Verbrennen von Nährstoffen. Von besonderem Interesse sind hierbei die Kohlenhydrate. Stärke, ein komplexes Kohlenhydrat, wird im Darm mit Hilfe der Pankreasenzyme zu einzelnen Traubenzuckermolekülen (Glukose) abgebaut. Die Glukose gelangt aus dem Darm zur Leber. In der Leber wird Glukose in Form von Glykogen gespeichert. Wenn der Körper Traubenzucker benötigt, gibt die Leber Glukose an das Blut ab. Mit dem Blut gelangt die Glukose zu den Körperzellen, in denen der Traubenzucker zu Energie verbrannt werden kann. Damit eine Körperzelle Glukose aufnehmen kann, benötigt sie das Hormon Insulin. Es wirkt wie ein Schlüssel, der die Zelle aufschließt, damit Glukose hineingelangen kann.

Insulin sorgt ebenfalls dafür, dass überschüssige Glukose in Muskel und Leber gespeichert werden kann. Insulin wird in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und von dort in den Blutkreislauf abgegeben. Fehlen die Inselzellen (z. B. durch eine operative Entfernung der Bauchspeicheldrüse) oder sind sie zerstört, so fehlt das Insulin und der Glukose ist der Weg in die Zelle versperrt. Als Folge steigt der Glukosegehalt im Blut an, was dann als erhöhter Blutzuckerwert gemessen werden kann. Bei hohen Blutzuckerwerten wird Zucker im Urin ausgeschieden. Um trotzdem Energie zu gewinnen, beginnt der Körper Fette abzubauen. Im Urin lässt sich neben Glukose Aceton oder Keton (=p der Fette) nachweisen. Der Fettabbau kann zur Gewichtsabnahme führen.

#### **Therapie**

Die Diabetestherapie nach Pankreatektomie besteht darin, das fehlende Insulin zu ersetzen. Leider kann das Insulin nicht geschluckt werden, da es durch die Magensäure zerstört würde. Es wird daher ins Unterhautfettgewebe gespritzt und gelangt von dort ins Blut. Es gibt verschiedene Insulinzubereitungen, die sich nach Wirkungseintritt und Wirkdauer unterscheiden. Je nach Wirkprofil muss ein sogenannter Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden. Das Insulin kann mit Spritze, Pen oder Pumpe injiziert werden. Als Spritzstellen eignen sich besonders der Bauch und die Oberschenkel, wobei das Insulin vom Bauch schneller ins Blut gelangt als vom Oberschenkel.

#### **Blutzuckerkontrolle**

Der Blutzuckerspiegel liegt bei einem Nichtdiabetiker zwischen 60 mg/dl (3,3 mmol/l) nüchtern und

140 mg/dl (7,8 mmol/l) nach dem Essen. Ziel der Diabetikerbehandlung ist es, diesen Blutzuckerwerten möglichst nahe zu kommen. Regelmäßige Blutzuckerkontrollen sind Voraussetzung, um die Stoffwechselsituation zu beurteilen und die Therapie entsprechend anzupassen. Die Blutzuckerwerte sollten in einem Diabetiker-Tagebuch dokumentiert werden. Die Häufigkeit der Blutzuckerkontrollen ist vom jeweiligen Therapieregime abhängig.

### **Besonderheiten des pankreopriven Diabetes mellitus**

Nach operativer Entfernung unterschiedlich großer Teile des Pankreas muss mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus gerechnet werden, welcher eine Behandlung mit Insulin und Diät erfordert. Die Diabetes-Diät gestaltet sich bei diesen Patienten oft schwieriger, da nicht nur Insulin, sondern auch das Hormon Glukagon fehlt.

Der Diabetes, der durch Funktionsausfall der Bauchspeicheldrüse entsteht (z.B. nach operativer Entfernung), heißt pankreopriver Diabetes mellitus. Aufgrund des Fehlens von Insulin und Glukagon besteht eine Dysregulation des Blutzuckers, mit Neigung zu Hypoglykämien (Unterzuckerungen). Insofern ist eine konsequente Insulintherapie mit engmaschigen Blutzuckerkontrollen unerlässlich. Die Teilnahme an einer strukturierten Diabetesschulung ist unumgänglich.

Glukagon ist ein wichtiges Hormon, da es bei niedrigen Blutzuckerwerten von <70 mg/dl hilft, die Blutzuckerwerte wieder anzuheben. Glukagon ist also ein funktioneller Gegenspieler, des Insulins, das ja den Blutzucker senkt. Wenn nun nach einer operativen Entfernung des Pankreas das Glukagon fehlt, dauert es etwas länger bis der Blutzucker bei Hypoglykämien wieder angehoben wird. Da in den ersten Wochen nach einer operativen Entfernung der Bauchspeicheldrüse gelegentlich auch Verdauungs- und Ernährungsunregelmässigkeiten auftreten können, liegt das Therapieziel speziell beim pankreopriven Diabetes mellitus zunächst bei 120-160 mg/dl. Nach einigen Monaten kann, abhängig von der individuellen Stoffwechseleinstellung, mit dem behandelnden Arzt auch ein niedrigeres Therapieziel vereinbart werden.

Da darüber hinaus eine exokrine Pankreasinsuffizienz besteht müssen bedarfsangepasst Enzyme substituiert werden.

Häufige Ursachen einer Hypoglykämie:

1. zuviel Insulin gespritzt
2. zuwenig oder zu spät Kohlenhydrate (BE, KHE) gegessen
3. Erbrechen oder Durchfall
4. Verzögerte Magenentleerung in der frühen Phase nach einer Operation
5. ungenügende Enzymdosierung oder Enzyme vergessen
6. Sport oder intensive körperliche Aktivität (z.B. Gartenarbeit) ohne entsprechende Vorsichtsmaßnahmen
7. fehlendes oder unzureichendes körpereigenes Glukagon

### **Ernährung**

Für Patienten nach Pankreasresektion gelten die allgemeinen Richtlinien einer ausgewogenen vollwertigen Ernährung, d.h. alle Nährstoffe und Spurenelemente, sowie Wasser müssen in ausreichender Menge enthalten sein.

Ziel der Diabetesbehandlung ist eine stabile Blutzuckereinstellung. Dies kann durch eine ausgeglichene Bilanz zwischen Nährstoffzufuhr, Insulin und Bewegung erreicht werden. Die Energiezufuhr soll so bemessen sein, dass ein normales Körpergewicht erreicht bzw. gehalten wird. Eine bedarfsdeckende Zufuhr an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ist erforderlich. Die Insulindosis und die zugeführte Kohlenhydratmenge müssen zueinander passen. Während der Körper beim Ge-

sunden diese Abstimmung sehr fein reguliert, muss der Diabetiker diese Aufgabe selbst übernehmen. Insulin kann durch Aufziehen mit der Spritze oder Einstellen des PEN's sehr einfach und exakt dosiert werden. Eine bestimmte Kohlenhydratdosis zu wählen, ist dagegen wesentlich komplizierter. Wissenschaftler haben die verschiedenen Lebensmittel untersucht und den Kohlenhydratgehalt ermittelt. Nun wurde ein Umrechnungsfaktor, bzw. eine Austausch der Berechnungseinheit festgelegt: die BE (Broteinheit) oder KHE (Kohlenhydrateinheit). Eine BE bedeutet, dass in der jeweils angegebenen Menge des Lebensmittels 12 g Kohlenhydrate enthalten sind. Eine KE sind 10 g Kohlenhydrate. In BE oder KHE-Austauschtabellen steht, wie viel Gramm eines Nahrungsmittels einer BE bzw. KHE entsprechen.

So kann quasi passend zum Insulin eine bestimmte Menge an Kohlenhydraten gewählt werden.

Durch die fehlenden Pankreasenzyme (z.B. Pankreaslipase) nach einer Pankreasresektion ist die Fettverdauung besonders gestört. Heute stehen erfreulicherweise wirksame Enzympräparate zur Verfügung, durch die eine bestehende Verdauungsschwäche behandelt werden kann. Falls der Betroffene untergewichtig ist, sollte man zugunsten einer positiven Gewichtsentwicklung völlig von einer Fettreduktion absehen. Vielmehr liefert eine im Fettgehalt normale Kost ausreichend Energie, ohne das Nahrungsvolumen unmässig zu steigern. Allerdings ist in den Industriestaaten die Nahrung in der Regel zu fettreich; durchschnittlich werden rund 40% der gesamten Energie in Form von Fetten aufgenommen. Der Anteil von Fett an der Gesamtenergiezufuhr sollte allerdings 30% nicht überschreiten, das entspricht etwa 80-100g Fett pro Tag.

Lebensmittel die Unverträglichkeitserscheinungen (z.B. Blähungen, Druckgefühl, Schmerzen, Durchfall) auslösen, sollten weggelassen werden. Es existiert keine einheitlich „Verbotsliste“ hinsichtlich der Lebensmittelauswahl, da mögliche Beschwerden individuell variieren. Es sollte daher ausgetestet werden, welches Nahrungsmittel vertragen wird und welches nicht. Es fällt auf, dass fette Speisen recht hoch in der Rangliste der beschwerdeauslösenden Lebensmittel stehen. Da der fetthaltige Nahrungsbrei aufgrund unzureichender oder fehlender Lipasen (fettspaltendes Enzym) nicht verdaut wird, kommt es zu Blähungen, Schmerzen und breiigen Durchfällen (Fettstühle).

Werden aber Pankreasenzyme bedarfsangepasst eingenommen, werden die Nährstoffe entsprechend verwertet, d.h. vom Körper aufgenommen und die Speisen werden besser vertragen. Ein weiterer Grund für Beschwerden (Oberbauchschmerzen) nach dem Verzehr von fettreicher Nahrung können Magenentleerungsstörungen sein. Nach Operationen an der Bauchspeicheldrüse und dem Magen kann nämlich ein Dumping Syndrom auftreten. Das sind Beschwerden infolge einer zu schnellen, sturzartigen Entleerung des Speisebreis in den Dünndarm nach teilweiser oder vollständiger Entfernung des Magens. Das Früh-Dumping tritt innerhalb der ersten 15-30 Minuten nach Nahrungsaufnahme, das Spät-Dumping 1-4 Stunden nach den Mahlzeiten auf. Hinsichtlich der Dumping-Problematik und zugunsten eines ausgeglichenen Blutzuckerprofils sollte das Essen auf kleinere Mahlzeiten verteilt werden.

Das Dumping Syndrom kann auch durch eine bedarfsangepasste Substitution von Verdauungsenzymen behandelt werden. Die Spätmahlzeit sollte eine „Sicherung“ für die Nacht darstellen. Hier sind Lebensmittel zu bevorzugen, die den Blutzucker langsam ansteigen lassen, z. B. Vollkornbrot mit Butter und Belag, dazu je nach Verträglichkeit etwas Rohkost. Eine andere Alternative ist Milch, bzw. Milch in Verbindung mit Vollkornprodukten (Brot, Haferflocken, etc.). Von enormer Wichtigkeit ist die bedarfsangepasste Enzymdosierung.

Wird Insulin für eine Mahlzeit gespritzt und die Enzyme werden vergessen oder zu niedrig dosiert, so kann es zu schweren Unterzuckerungen kommen, da die Kohlenhydrate nicht entsprechend vom Körper aufgenommen werden.

Alkohol und Nikotin

Alkohol stört die Arbeit der Leber. Nach Alkoholkonsum ist die Zuckerfreisetzung aus der Leber behindert. Deshalb kann es u. U. zu schweren Unterzuckerungen kommen. Aufgrund der Grunderkrankung ist vom Alkohol und auch von Nikotin abzuraten.

**Impressum**

Herausgeber, V. i. S. d. P.

Abteilung Innere Medizin I und Klinische Chemie Priv.-Doz. Dr. med. R. Ritzel

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. P. Nawroth

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Dr. med. R. Singer

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. M. W. Büchler

# Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 2.5 Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse - Diagnose und Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren bei VHL-Patienten

von Prof. Dr. Link, Wiesbaden und PD Dr. Fottner, Mainz

## **Zusammenfassung**

Pankreasveränderungen sind bei VHL Patienten sehr häufig (77%) und meist gutartig. Pankreaszysten treten bei über 70% der VHL-Betroffenen auf und müssen in der Regel nur dann behandelt werden, wenn sie Symptome verursachen. Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas treten bei etwa 10 Prozent der VHL Patienten auf. Bei etwa 30% der Betroffenen kommen diese auch multipel vor. In der Regel handelt es sich um langsam, teilweise über Jahre nur wenig wachsende Tumoren, die, wenn sie klein sind, nur selten in benachbarte Organe einwachsen oder Tochtergeschwülste (Metastasen) verursachen. Generell haben jedoch alle NEN ein malignes Potential, das heißt, sie können alle Eigenschaften eines bösartigen Tumors entwickeln. Die bislang besten Parameter dieses Risiko abzuschätzen sind die Tumorgöße und die Wachstumsgeschwindigkeit. Wegen des steigenden Metastasierungsrisikos werden daher Tumoren ab einer Größe von 3 cm in der Regel operativ entfernt, während Tumoren kleiner 2 cm beobachtet werden können. Bei einer Tumorgöße zwischen 2 und 3 cm sollte in Abhängigkeit der individuellen Situation und dem Vorliegen möglicher weiterer Risikofaktoren zwischen einem operativen Vorgehen und einer bildgebenden Verlaufskontrolle abgewogen werden. Die Indikation zur Beobachtung oder Operation, einschließlich der Wahl des Operationsverfahrens, muss für jeden Patienten anhand des individuellen Risikoprofils gestellt werden. Im Falle einer Operation sollte diese so organschonend wie möglich aber auch so radikal wie nötig erfolgen. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene organerhaltende Operationstechniken. Der chirurgische Eingriff sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, das über ausreichend Erfahrung und Sicherheit bei der operativen Therapie von VHL-Patienten verfügt. Dadurch ist auch gewährleistet, dass die angesichts der Seltenheit der Tumore häufig schwierige Entscheidung so professionell erfolgt, dass nicht nur aktuelle wissenschaftliche Studienergebnisse, sondern auch die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

## **Allgemeines**

### **Funktion der Bauchspeicheldrüse**

Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse besteht aus einem exokrinen und endokrinen Anteil. In ihrem exokrinen Teil werden täglich etwa 1,5 Liter Pankreassaft gebildet, der über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Das Sekret enthält verschiedene Verdauungsenzyme, die notwendig sind, um die einzelnen Nahrungsbestandteile wie Zucker und Eiweiße aufzuspalten und um Nahrungs-Fette aufnehmen zu können. Im endokrinen Teil produziert die Bauchspeicheldrüse in besonderen Zellen, den so genannten Inselzellen des Pankreas, verschiedene Hormone, u.a. Insulin und Glukagon, die den Blutzuckerspiegel kontrollieren.

### **Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei VHL**

Bei Menschen mit einer von-Hippel-Lindau Erkrankung finden sich sehr häufig Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse. Meist werden diese bei den routinemäßigen bildgebenden Kontrollen des Bauchraumes entdeckt. Nur sehr selten verursachen sie dann in der Regel diskrete und unspezifische Beschwerden. In erster Linie treten diese bei größeren Zysten auf, die mechanisch Probleme im Bereich benachbarter Organe verursachen oder einen ungehinderten Abfluß der Galle und der Verdauungsssekrete über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse verhindern. Histologisch (also in der feingeweblichen Ausprägung) lassen sich verschiedene Formen von Tumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse unterscheiden. Bei VHL Patienten treten diese Pankreasläsionen in ca. 77% auf, nicht selten in kombinierter Form.

### *Pankreas-Zysten*

Die häufigsten Veränderungen im Bereich der Bauchspeicheldrüse sind einfache Zysten, also mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume. Bei etwa 70% der VHL Patienten können diese serösen gutartigen Zysten nachgewiesen werden. Häufig finden sich gleichzeitig mehrere dieser Zysten. Durch moderne schnittbildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Kernspintomographie (MRT) lassen sie sich einfach nachweisen. Pankreatische Zysten sind gutartige Läsionen und bedür-

fen in der Regel keiner weiteren Therapie. Sie werden bei den üblichen bildgebenden Kontrollen der Bauchorgane im Erkrankungsverlauf mit kontrolliert. In den extrem seltenen Fällen, wo große Zysten mechanische Beschwerden verursachen, sollte ein operatives Vorgehen diskutiert werden.

#### *Serös Cystische Neoplasien (Seröse Zystadenome)*

In etwa 10 % finden sich bei VHL Patienten sogenannte Serös Cystische Neoplasien (SCN) oder seröse Zystadenome. Meist bestehen diese aus mehreren kleineren, traubenähnlich gruppierten, zystischen Veränderungen. Die Zystenwände sind durch Zellen ausgekleidet und häufig von kleinen Scheidewänden (Septen) durchzogen und lassen sich durch diese Besonderheiten in den bildgebende Verfahren wie CT oder MRT einfach nachweisen. Auch die Serös Cystischen Neoplasien werden in der Regel bei den Routinekontrollen entdeckt, häufig schon im jungen Erwachsenenalter. Sie verursachen, ebenso wie die einfachen Zysten, in der Regel keine Beschwerden und entarten nur sehr selten. Eine routinemäßige operative Entfernung ist daher in der Regel nicht notwendig und wird lediglich bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (sogenannte Sendai-Kriterien) erwogen.

#### *Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas*

9% der VHL Patienten entwickeln Neuroendokrine Neoplasien (früher allgemein Neuroendokrine Tumoren), die bei mehr als 30% der Patienten auch multipel vorkommen können. Die Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) gehen von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse aus, also von den endokrinen, hormonproduzierenden Zellen. Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2010 wird der Überbegriff der Neuroendokrinen Neoplasie für alle diese Tumoren benutzt. In Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit (der so genannten Proliferationsrate) dieser Tumoren, die mit Hilfe spezieller Färbungen im Rahmen der feingeweblichen Untersuchung am Tumorgewebe bestimmt werden kann, werden Neuroendokrine Tumoren (NET) von Neuroendokrinen Carcinomen (NEC) unterschieden. Je nachdem wie viel Prozent der untersuchten Tumorzellen sich in Zellteilung befinden (proliferieren) werden die in der Regel langsam wachsenden NET in zwei Gruppen unterteilt und als G1 benannt, wenn weniger als 2 Prozent der Tumorzellen proliferieren (NET G1) bzw. als G2, wenn die Proliferationsrate zwischen 2 und 20 % liegt (NET G2). Schnell wachsende NEN, die eine Proliferationsrate von mehr als 20% aufweisen, werden als Neuroendokrine Carcinome (NEC G3) bezeichnet. Da die bei VHL vorkommenden NEN der Bauchspeicheldrüse in aller Regel gut differenzierte und eher langsam wachsende Neuroendokrine Tumoren der Gruppe G1 oder G2 sind, wird meist der Begriff des Neuroendokriner Tumors (NET) des Pankreas oder pNET gebraucht (wie hier der Einfachheit halber im Folgenden auch).

Im Gegensatz zu den sporadisch auftretenden NET oder den NET bei anderen erblichen Tumorsyndromen produzieren die Neuroendokrinen Tumoren bei VHL-Patienten in der Regel keine Hormone, sie sind „endokrin inaktiv“. Bei den VHL-Betroffenen der Typen 1 und 2B ist ein Auftreten der Läsionen häufiger zu verzeichnen. Die Aktivierung des sog. mTOR Signalwegs in der Zelle (eines Signalweges der den Stoffwechsel und das Wachstum der Zellen beeinflusst) ist bei VHL in der Entstehung der NET des Pankreas involviert. Bedeutsam können auch Chromosomenstrukturverluste oder die Abblockung von sog. Tumorsuppressorgenen sein. Molekularbiologische Faktoren werden in Zukunft möglicherweise zur Risikoeinschätzung eine zunehmende Rolle spielen. Die sog. „Mutation im Exon 3“ wird dafür in Behandlungsempfehlungen bereits heute schon herangezogen (siehe unten).

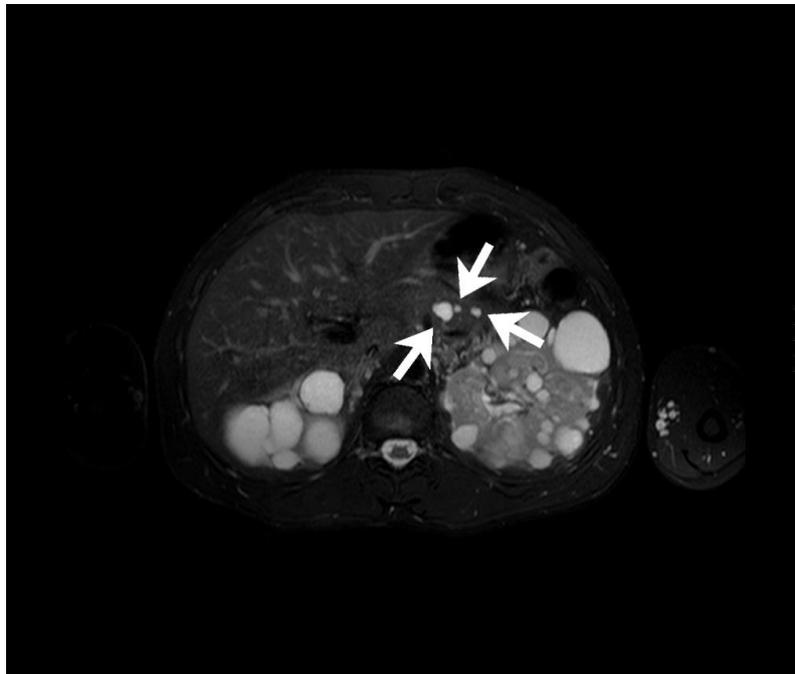
In der Regel handelt es sich bei den NET des Pankreas um langsam, teilweise über Jahre nur wenig wachsende Tumoren. Sie wachsen, insbesondere wenn sie klein sind, nur selten in benachbarte Organe ein und verursachen wenn sie klein sind selten Tochtergeschwülste (Metastasen) in umgebende Lymphknoten oder andere Organe. Generell haben jedoch alle Neuroendokrinen Neoplasien ein malignes Potential, das heißt sie können alle Eigenschaften eines bösartigen Tumors entwickeln und dann, wie andere bösartige Tumoren auch, benachbarte Organe befallen oder Metastasen verursachen.

## **Diagnostik**

### *Computertomographie und Magnetresonanztomographie*

Bei VHL-Betroffenen wird die Bauchspeicheldrüse im Rahmen der jährlichen bildgebenden Kontrolluntersuchung der Bauchorgane mit untersucht. Da VHL-Patienten regelmäßige bildgebende Kontrollen verschiedener Körperregionen benötigen, wird hierfür in aller Regel die Kernspintomographie (MRT) genutzt, da diese im Vergleich zur Computertomographie (CT) nicht mit einer Strahlenbelas-

tung verbunden ist. Sowohl die zystischen Veränderungen als auch die soliden Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas können heute mit CT und MRT zuverlässig detektiert und unterschieden werden (s. Abb. 1).



*Abb. 1: Darstellung einer großen und zweier kleiner Pankreaszysten (Pfeile) neben vielen weiteren Nierenzysten bei einem Patienten mit VHL. In dieser gewählten Darstellung (sog. T2-Wichtung) erscheinen Zysten hell (Bild verdanken wir Herrn Imd. OA Dr. K. Frentzel aus der Radiologischen Klinik des Klinikums Ibbenbüren (Chefarzt Dr. G. Fund)).*

Die technische Weiterentwicklung der letzten Jahre und spezielle Untersuchungsprotokolle haben dazu geführt, dass sowohl CT als auch MRT zur Lokalisationsdiagnostik vor allem auch im Bereich von NET der Bauchspeicheldrüse eine sehr gute Sensitivität (Empfindlichkeit) aufweisen. Durch die Diagnostik mittels hochauflösender „Multidetektor“-Computertomographie (MDCT) mit einer dünnen Schichtdicke (1-2 mm) sowie Bilderfassung nach Kontrastmittel-Gabe in zwei Stufen (sogenannte „früharterielle Phase“ etwa 20-25 Sekunden nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels und zweite, sogenannte „Gewebe-phase“ etwas später) können heute auch kleine NET zuverlässig in 70 bis 85% erfasst werden. Die Magnetresonanztomographie ist aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes bei der Detektion pankreatischer NET heute sogar der CT überlegen. Im MRT mit hoher Magnetfeldstärke (3 Tesla) und schnellen T1- und -2 gewichteten Sequenzen unter Verwendung von gewebespezifischen Kontrastmitteln ist eine hochauflösende Darstellung des Pankreas möglich, mit einer Sensitivität (Empfindlichkeit) für die Detektion Neuroendokriner Tumoren von 80 bis 100%. Insbesondere kleinere Läsionen scheinen in der MR-Tomographie besser detektierbar zu sein als im CT. Auch die Lagebeziehung des Tumors zum Pankreasgang (was im Falle einer evtl. OP bedeutsam sein kann) lässt sich mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP), also der gezielten Darstellung des Gallen – und Pankreasgangsystems mittels MRT, beurteilen.

Die MRT Diagnostik des Pankreas hat daher bei der Diagnostik und bildgebenden Verlaufskontrolle von Läsionen der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit VHL-Erkrankung den größten Stellenwert. Die Häufigkeit der Untersuchungen und die Länge der Kontrollintervalle richten sich dabei in erster Linie nach der Größe und der Wachstumsgeschwindigkeit der Veränderungen (s. Abb. 4). Da für die bildgebende Diagnostik der Bauchspeicheldrüse bei VHL-Patienten mit Pankreasläsionen und insbesondere NET ganz bestimmte Untersuchungsprotokolle empfohlen werden, ist es von Vorteil, wenn die Untersuchung von einem diesbezüglich erfahrenen Röntgen-Arzt an modernen MRT-Geräten durchgeführt wird. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der bildgebenden Diagnostik im Zeitverlauf zu ermöglichen, sollten die Untersuchungsmodalitäten (Gerätetyp, Untersuchungsprotokolle, Röntgeninstitut) möglichst konstant gehalten werden.

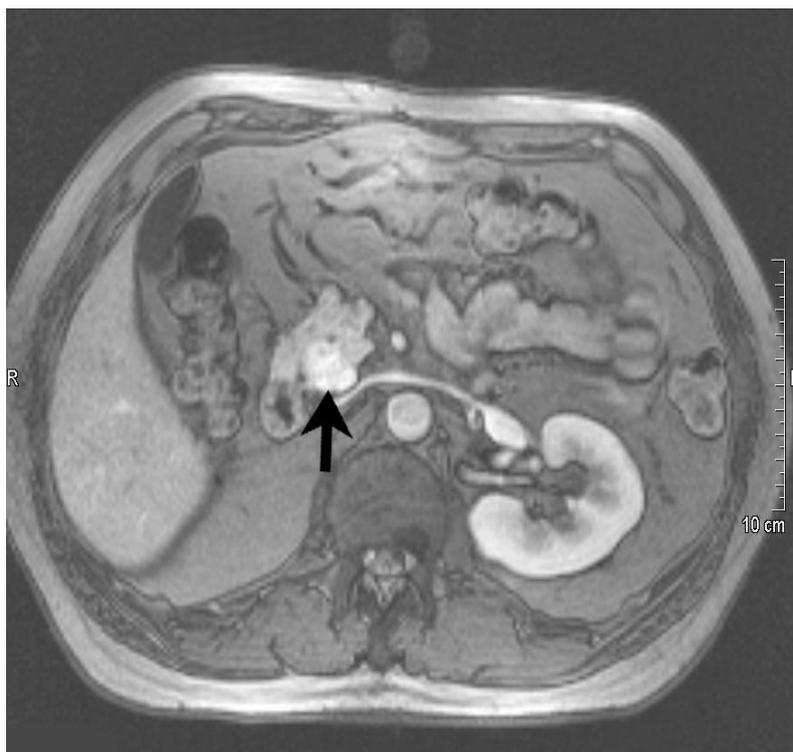


Abb. 2: Darstellung eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas (Pfeil) bei einem Patienten mit VHL. Hier resultiert die helle Darstellung u.a. auf der Gabe von Kontrastmittel (sog. T1-Wichtung, Fettsatturiert, nach KM). (Bild verdanken wir der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Lingen, Dr. Kujat).

### Endosonographie

Neben der CT- und MRT-Diagnostik gibt es weitere bildgebende Verfahren, mit denen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse erfasst und weiter beurteilt werden können. Diese beinhalten die sogenannte Endosonographie, also die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse mittels Ultraschallgerät, welches in ein Endoskop integriert ist. Bei dieser Untersuchung wird - wie bei einer Magenspiegelung - ein dünner und flexibler Schlauch (Endoskop) durch den Mund bis in den Magen und Zwölffingerdarm vorgeschoben. Am Ende des Endoskops befindet sich eine kleine Ultraschallsonde. Aufgrund der engen räumlichen Lagebeziehung der Bauchspeicheldrüse zu Magen und Zwölffingerdarm können selbst sehr kleine Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse dargestellt werden. Für den Nachweis kleiner NET weist die Endosonographie daher die höchste diagnostische Sensitivität auf und ist hier sowohl dem CT als auch dem MRT überlegen. Zudem ermöglicht sie eine sehr genaue Beurteilung der Lagebeziehung der Tumoren zum Pankreasgangsystem und ermöglicht die Gewinnung einer Gewebeprobe. Falls für die weitere klinische Entscheidung wichtig, kann bei dieser Untersuchung mit einer feinen Nadel Gewebe für die feingewebliche Untersuchung entnommen werden (s. Abb. 3). Die Qualität der Endosonographie hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab, was auch die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersucher beeinträchtigt. Sie ist daher keine flächendeckend und breit verfügbare Diagnosemethode. Zudem erfordert sie in der Regel eine Kurznarkose für die Dauer der Untersuchung (ähnlich wie bei einer normalen Magenspiegelung). Sie wird daher für die routinemäßige bildgebende Verlaufskontrolle von Pankreasläsionen bei VHL-Patienten eher selten eingesetzt. Nicht zuletzt, da auf ein MRT des Bauchraumes dadurch selten verzichtet werden kann. Für spezielle Fragestellungen, insbesondere auch für den gelegentlich notwendigen Fall der Entnahme einer Gewebeprobe oder bei der Planung einer OP, kann sie jedoch eine wertvolle Ergänzung sein.

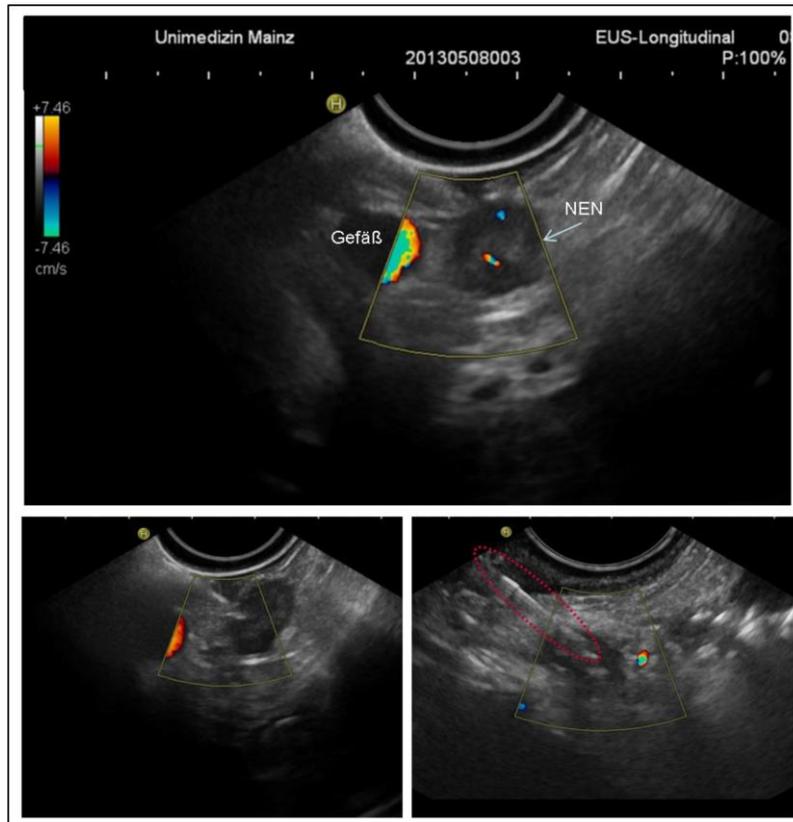


Abb. 3: Darstellung eines Neuroendokrinen Tumors des Pankreas mittels Endosonographie. Die Tumoren stellen sich in der Regel echoarm (also dunkel) im Vergleich zum umgebenden Pankreasgewebe dar (links daneben ein Anschnitt eines Gefäßes, farbig markiert mit Gefäßdoppler). Falls notwendig kann aus dem Tumor im Rahmen der Untersuchung mit einer feinen Nadel (im unteren Bild Kreismarkierung der Punktionsnadel als heller Reflex) unter Sichtkontrolle eine kleine Gewebeprobe für die feingewebliche Untersuchung entnommen werden.

### *Somatostatin-Rezeptor Bildgebung (Octreotide-Szintigraphie und GaDOTATOC-PET/CT)*

Für den bildgebenden Nachweis von NET nutzt man die Tatsache aus, dass 80-90% aller NET auf ihrer Zelloberfläche sogenannte Somatostatin-Rezeptoren aufweisen. Dabei handelt es sich um Eiweißmoleküle, an die bestimmte Hormone nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip spezifisch binden und in die Zelle aufgenommen werden. Werden körpereigene Hormone (sogenannte Somatostatin-Analoga wie z.B. Octreotid) mit speziellen radioaktiven Kontraststoffen markiert (z.B.  $^{111}\text{Indium}$  oder  $^{68}\text{-Gallium}$ ), so wird dieser von der Tumorzelle aufgenommen und kann bildgebend als Farbsignal entweder im Rahmen einer Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ( $^{111}\text{Indium}$ -Pentetretotid- oder Octreotid-Szintigraphie) oder als Positronen-emissions-Tomographie ( $^{68}\text{-Gallium}$ -DOTATOC-PET/CT) zusammen mit einem CT nachgewiesen werden.

Das  $^{68}\text{-Gallium}$ -DOTATOC-PET/CT stellt dabei eine Weiterentwicklung der klassischen Somatostatinrezeptor-Szintigraphie dar. Durch eine deutlich verbesserte Ortsauflösung können hier auch kleine Läsionen von unter 1 cm teilweise ortsgenau nachgewiesen und in Kombination mit einem CT entsprechend auch besser lokalisiert werden. Die Durchführung einer Somatostatinrezeptor-Bildgebung ermöglicht daher auch eine Artdiagnose des Tumors. Zeigt eine Läsion in der Bauchspeicheldrüse ein positives Signal in der Somatostatinrezeptor-Bildgebung, kann mit großer Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer NET ausgegangen werden. Die Somatostatinrezeptorbildgebung ermöglicht zudem eine gute Aussage, ob bereits Tumorabsiedelungen eines NET außerhalb der Bauchspeicheldrüse, zum Beispiel in umgebenden Lymphknoten oder andere Organe wie der Leber vorliegen. Da dies in der Regel nur bei größeren NET des Pankreas der Fall ist, kommt diese bildgebende Untersuchungstechnik in erster Linie bei größeren NET ab 2 cm zum Einsatz, insbesondere dann, wenn es Hinweise auf ein eher bösartiges Verhalten der Läsion gibt (wie schnelles Größenwachstum, unscharfe Begrenzung zu benachbarten Strukturen) und wenn eine operative Entfernung erwogen wird oder geplant ist.

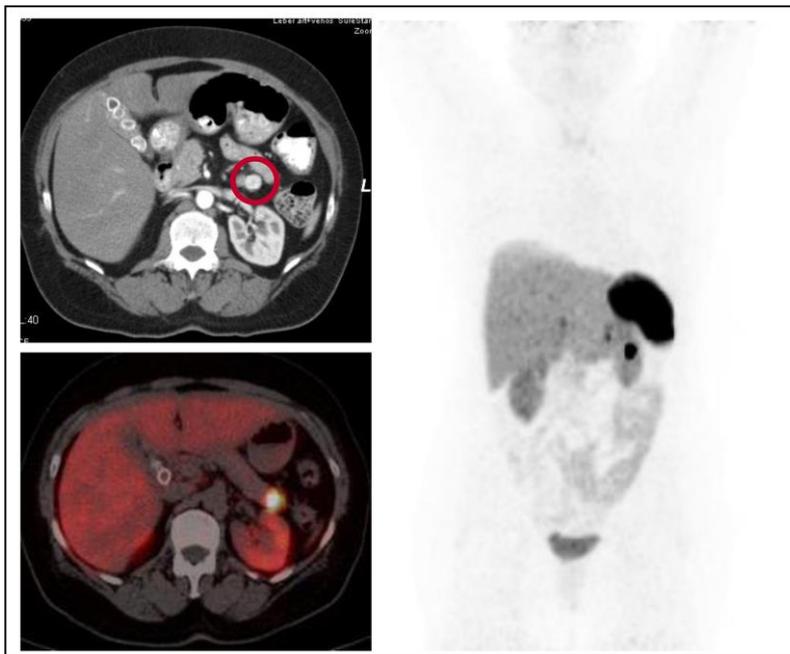


Abb. 4:  $^{68}\text{-Gallium}$ -DOTATOC-PET/CT eines Neuroendokrinen Tumors des Pankreas. Der im CT (links oben) nachweisbare Tumor stellt sich typisch für NET hell („hypervaskularisiert, also schnell und stark Kontrastmittelaufnehmend) im Vergleich zum umgebenden Pankreasgewebe dar. Die Gabe des Radioaktiv-markierten Kontraststoffes ( $^{68}\text{-Gallium}$ -DOTATOC) führt zu einer gut abgrenzbaren Mehrspeicherung im Bereich des Tumors. Außerhalb der Bauchspeicheldrüse zeigt sich keine Mehrspeicherung, so dass keine Hinweise für das Vorliegen von Tumorabsiedelungen in umgebende Lymphknoten oder andere Organe vorliegen.

### *Laborchemische Untersuchungen*

NET des Pankreas bei Patienten mit VHL produzieren in der Regel keine Hormone, die im Blut oder Urin nachweisbar sind. Eine spezifische routinemäßige Hormondiagnostik ist daher hier nicht erforderlich. NET können jedoch andere Gewebemarker produzieren, die dann im Blut nachweisbar sind. Dazu gehören das Chromogranin A und das pankreatische Polypeptid (PP). Chromogranin A ist der

wichtigste Labormarker für Neuroendokrine Tumoren. Chromogranin A ist in 70-80% bei Patienten mit NET erhöht. Negative Laborwerte schließen eine NET jedoch auch nicht aus. Chromogranin A ist zwar ein empfindlicher Parameter, eine Erhöhung wird jedoch auch bei einer Reihe von anderen Erkrankungen (Herz – und Leberschwäche, Nierenerkrankungen) oder unter der Einnahme von bestimmten Medikamenten (Magensäureblocker, sog. Protonenpumpeninhibitoren) beobachtet, so daß eine Bestimmung nur bei gesicherter Diagnose einer NET zur Verlaufskontrolle erfolgen sollte. Er eignet sich nicht als Suchparameter bei Verdacht auf NET.

Das pankreatische Polypeptid (PP) kann in 50-70% bei Patienten mit NET des Pankreas nachgewiesen werden. Die Bestimmung im Blut ist jedoch technisch aufwändiger und nur in speziellen Labors verfügbar. Es wird daher, wenn überhaupt, meist bei Patienten mit NET bestimmt, bei denen Chromogranin A nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen kann es alternativ zum Chromogranin A zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.

## **Therapie**

### *Allgemeines*

Zysten sind in der Regel gutartig und bedürfen grundsätzlich keiner operativen Entfernung. Es ist ausreichend, ihren Verlauf, besonders denjenigen der Serös Cystischen Neoplasien (SCN), zu überwachen. Eine operative Entfernung kommt nur dann in Betracht, wenn sich aufgrund der Größe der serösen Zysten Beschwerden ergeben oder die SCN schnell an Größe zunehmen oder weitere Kriterien zeigen, die auf ein bösartiges Verhalten hindeuten (sog. Sendai-Kriterien).

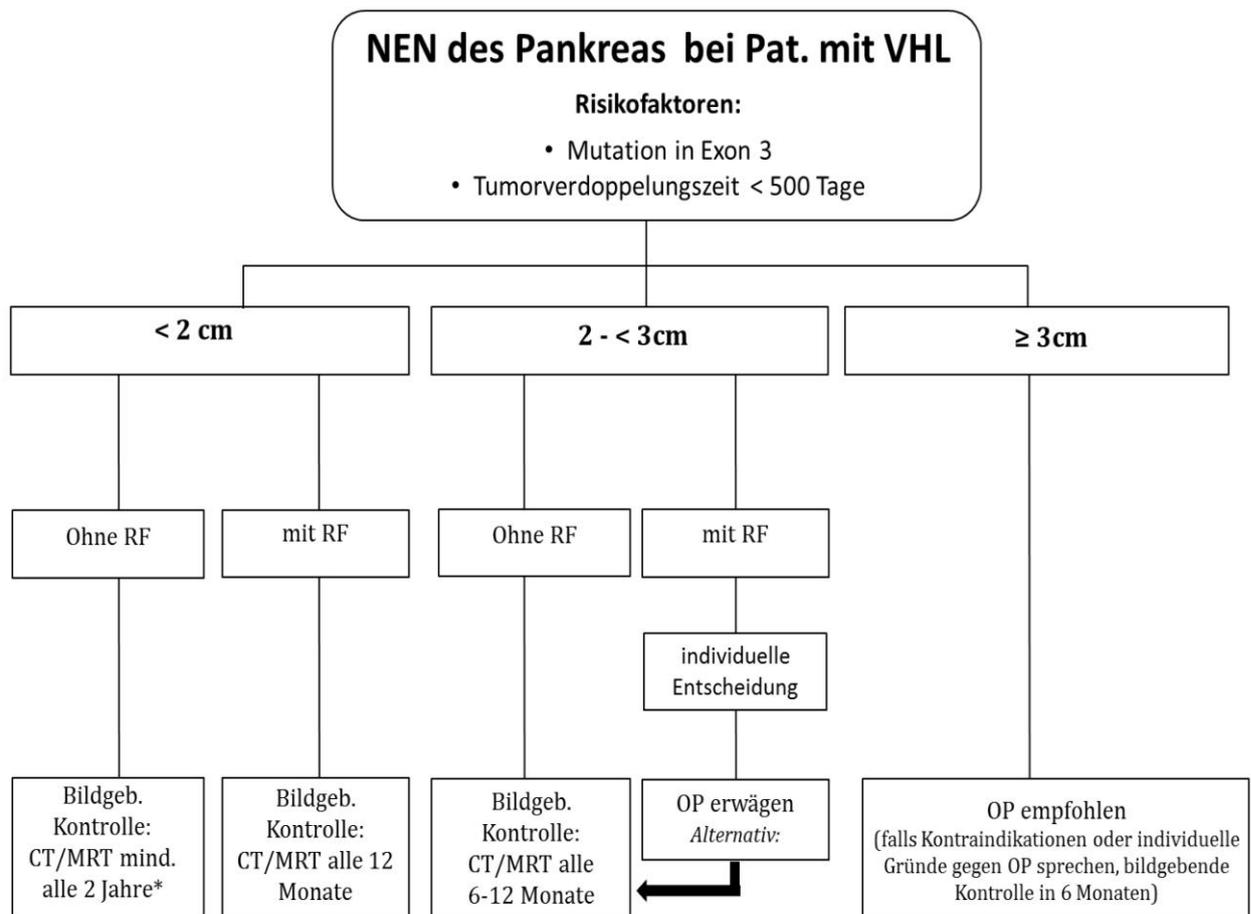
Wie oben ausgeführt besitzen alle NET des Pankreas ein malignes Potential, das heißt, sie können sich wie ein bösartigen Tumor verhalten. Es gibt keine sicheren Diagnosemöglichkeiten, um festzustellen ob ein Neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse bereits als bösartig anzusehen ist oder noch gutartig ist. Der beste Parameter, um dieses Risiko abzuschätzen, ist die Größe des Tumors. Bei Tumoren bis 1 cm findet sich nur sehr selten eine Metastasierung. Das Risiko für das Auftreten von Metastasen steigt hingegen ab einer Größe von 2-3 cm kontinuierlich an. Die Mehrzahl der NET des Pankreas mit einer Größe von 2-3 cm weist bei Diagnosestellung noch keine Tumorabsiedelungen in andere Organe oder Lymphknoten auf. Ab einer Tumorgöße von 3 cm finden sich jedoch bereits in bis zu 40% Metastasen. Da es sich dabei jedoch meist um Absiedelungen in benachbarte Lymphknoten handelt, können diese häufig noch effektiv durch eine Operation behandelt werden. Daher ist das Rezidiv-freie Langzeitüberleben, also der prozentuale Anteil an Patienten bei denen der operativ entfernte Neuroendokrine Tumor langfristig nicht wiederkehrt, sehr hoch und beträgt nach 5 und 10 Jahren 95 und 88%. Dies hat dazu geführt, dass bei VHL-Patienten NET der Bauchspeicheldrüse in der Regel erst ab 3 cm operiert werden. Dies liegt auch daran, dass bei VHL-Patienten nicht selten mehrere NET innerhalb der Bauchspeicheldrüse vorliegen bzw. diese im Laufe des Lebens immer wieder neu auftreten können und vielfache Operationen an der Bauchspeicheldrüse vermieden werden sollen. Zudem scheinen sich die NET bei VHL weniger aggressiv zu verhalten als NET bei Patienten ohne nachweisbare Genveränderung (sogenannte sporadische NET).

Die Größe der Tumoren ist nicht der einzige verfügbare Risikoparameter, der bei der Entscheidung zu operieren eine Rolle spielt. Untersuchungen konnten zeigen, dass VHL-Patienten mit einem Gendefekt (Mutation) in Exon 3 des VHL-Gens ein höheres Risiko haben, dass sich Neuroendokrine Tumoren des Pankreas bösartig verhalten und metastasieren. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren kann darüber Auskunft geben. Bei Untersuchungen des Wachstums von NET des Pankreas bei Patienten mit VHL konnte gezeigt werden, dass eine Verdoppelung der Tumorgöße in weniger als 500 Tagen (also deutlich unter 1 ½ Jahren) ebenfalls mit einem höheren Risiko für die Ausbildung von Metastasen verbunden ist.

Da keine Tumorgöße angegeben werden kann, bei der überhaupt kein Risiko für eine Metastasierung besteht, ist die Grenze, ab der eine Operation erwogen werden sollte, fließend. Nach derzeit geltendem Standard sollten NET des Pankreas dann operativ entfernt werden wenn der Tumor 3 cm oder mehr misst und keine individuellen Gründe oder Risikofaktoren vorliegen, die klar gegen eine OP sprechen (s. Abb. 5). Neuroendokrine Tumoren kleiner 2 cm können in der Regel beobachtet werden. Bei einer Größe zwischen 2 und 3 cm sollte eine operative Entfernung individuell erwogen werden, insbesondere wenn oben genannte weitere Risikofaktoren wie eine Mutation im Exon 3 des VHL-

Gens vorliegen oder der Tumor eine Verdoppelungszeit von weniger als 500 Tagen aufweist, also in den bildgebenden Verlaufskontrolle ein rasches Größenwachstum zeigt. Eine regelmäßige bildgebende Verlaufskontrolle ist in jedem Falle erforderlich. Die Zeitintervalle orientieren sich dabei in erster Linie ebenfalls an den oben genannten Risikokriterien. Um Informationen über die mögliche Wachstumsgeschwindigkeit des NET zu erhalten, sollten nach Erstdiagnose eines NET des Pankreas in den ersten 2 Jahren mindestens 3 bildgebende Kontrollen erfolgen. Zeigt sich hier kein nennenswertes Wachstum können bei NET unter 2 cm die Kontrollen auf 2-jährliche Intervalle gestreckt werden (falls keine anderen Risikofaktoren vorliegen). Bei Tumoren ab 2 cm sollte jedoch mindestens einmal jährlich eine bildgebende Kontrolle erfolgen, bei zusätzlichem Vorliegen oben genannter Risikofaktoren ggfs. auch in kürzeren Abständen, wenn man sich gegen ein operatives Vorgehen entscheidet (s. Abb 4).

Generell gilt, dass die Frage des optimalen OP-Zeitpunktes eines NET des Pankreas immer individuell für den einzelnen Patienten getroffen werden muss und diese auch mögliche Begleiterkrankungen und andere evtl. vorliegende VHL-Manifestationen mit berücksichtigen muss. Zudem ist das mit einer OP im Bereich der Bauchspeicheldrüse verbundenem Risiko für Komplikationen ein wichtiges Kriterium. Die Lage des Tumors innerhalb der Bauchspeicheldrüse und ob es sich um einen einzelnen oder mehrere Tumoren handelt, sind mit entscheidend welche Art der Operation und wann diese durchgeführt werden kann oder soll. VHL-Patienten mit NET des Pankreas sollten daher nur in Zentren behandelt und operiert werden, die über eine ausgewiesene Erfahrung in der Diagnostik und Therapie dieser Tumoren verfügen. Die Entscheidung für den richtigen Zeitpunkt einer OP und das zu wählende therapeutische Vorgehen sollte dabei idealerweise interdisziplinär zusammen mit allen beteiligten Fachdisziplinen in enger Abstimmung mit dem Patienten erfolgen.



\* Nach Erstdiagnose einer NEN des Pankreas bildgebende Verlaufskontrolle mindestens 3 mal innerhalb der ersten 2 Jahre zur Abschätzung der Tumorverdoppelungszeit

Abb. 5: Therapiealgorithmus bei Patienten mit VHL-Erkrankung und Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

### *Chirurgische Therapie*

Um langfristig die Funktion der Bauchspeicheldrüse so weit wie möglich zu erhalten, sollten NET des Pankreas im Falle einer Operation so organschonend wie möglich aber auch so radikal wie nötig entfernt werden. Kleinere (meist  $\leq 3$  cm), lokal gut begrenzte Tumoren ohne Hinweise für ein infiltratives Wachstum in benachbarte Organe, können meist organschonend entfernt werden. Mit der organschonenden Entfernung wird eine möglichst hohe Lebensqualität erhalten, ohne dass die Heilungschancen sinken. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Stadien mit lokalisierter Erkrankung ohne Befall anderer Organe oder Metastasen liegt bei 95-100%. Größere NET des Pankreas und insbesondere bei Hinweisen auf eine Beteiligung benachbarter Organe oder dem Verdacht auf Absiedelungen in benachbarte Lymphknoten sollten onkologisch radikal operiert werden. Gegebenenfalls ist im individuellen Fall jedoch auch hier noch ein organschonendes OP-Verfahren möglich und sollte geprüft werden. Die Operation sollte offen und nicht laparoskopisch erfolgen, da nur dadurch das sichere intraoperative Staging (Lymphknoten- und Leberbeurteilung) und damit zu Beginn der Operation die Festlegung des sinnvollsten operativen Verfahrens möglich ist. Minimal-invasive, also laparoskopische Entfernungen von NET der Bauchspeicheldrüse sollten lediglich bei sehr kleinen Tumoren (in der Regel bis max. 1-2 cm) und fehlenden Hinweisen für Malignität erwogen werden. Da Tumoren dieser Größe in der Regel bei VHL-Erkrankten nicht operiert sondern verlaufskontrolliert werden, haben diese OP-Techniken hier in der Regel einen untergeordneten Stellenwert.

Neben der Größe des Tumors spielt insbesondere seine Lage innerhalb der Bauchspeicheldrüse eine entscheidende Rolle bei der Festlegung des optimalen operativen Vorgehens. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene Pankreasparenchym-sparende Operationstechniken. Bei der Eukleation liegt der Tumor so günstig, dass er aus der Bauchspeicheldrüse „herausgeschält“ werden kann, ohne dass anderes Gewebe bzw. der Pankreashauptgang in Mitleidenschaft gezogen wird. Befindet sich der Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, sollte die sogenannte Duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion (Beger-Operation) durchgeführt werden. Bei dieser Operation werden die tumortragenden Anteile des Pankreaskopfes (mit dem Neuroendokrinen Tumor) unter Erhalt des Duodenums (Zwölffingerdarm), und damit auch des Magens und der Gallenblase mit unveränderter Passage des Mageninhaltes, chirurgisch entfernt. Der Gallengang muss geschont werden, damit der Abfluss der Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm nicht gestört wird. Dies ist technisch sehr anspruchsvoll. An den verbleibenden Pankreaskörper wird dann eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht. Dieser Operationsteil ist besonders diffizil, weil diese Verbindung zwischen Pankreas, seinem Gang und dem aufgenähten Dünndarm erheblichen Belastungen durch das aggressive Bauchspeicheldrüsensekret ausgesetzt ist. Die zweite Naht der Schlinge an den verbliebenen Pankreaskopfreist ist weniger risikoreich. Der noch gebildete Bauchspeichel wird darüber in den oberen Teil des Dünndarms zur Nahrung und dem Gallesekret zugeleitet, damit die Verdauung normal funktionieren kann. Die so operierten Patienten werden in der Regel nach der Operation nicht zuckerkrank (d.h. sie entwickeln keinen Diabetes mellitus).

Ein Tumor im Pankreasschwanz kann mit der milzerhaltenden Linksresektion operiert werden. Bei dieser Operation wird ein mehr oder weniger großer Teil des Pankreas entfernt. In der Regel wird der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen und in manchen Fällen wird eine Drainage des Ganges an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge vorgenommen. Es wird versucht, bei dieser Operation die Milz zu erhalten, was mit chirurgischer Erfahrung gelingt. Eine Pankreas-Segmentresektion wird dann durchgeführt, wenn der Tumor im Körperbereich der Bauchspeicheldrüse liegt. Hierbei wird die Bauchspeicheldrüse vor und hinter dem Tumor durchtrennt. Anschließend werden die durchtrennten Teile über eine Dünndarmschlinge wieder miteinander verbunden.

Bei größeren NET und insbesondere bei Hinweisen für ein aggressives Tumorverhalten sollten onkologisch radikale Operationstechniken eingesetzt werden. In diesen Fällen wird eine sorgfältige präoperative Lokalisations-Diagnostik empfohlen, die sinnvollerweise auch die Durchführung einer Somatostatinrezeptor-Bildgebung (s. oben) beinhaltet (ggfs. auch eine Endosonographie), um genaue Informationen über möglicherweise bereits außerhalb der Bauchspeicheldrüse gelegene Tumorabsiedelungen zu erhalten. Bei Lokalisationen des Tumors im Pankreaskopf wird die sog. pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (Traverso-Longmire Operation) durchgeführt. Liegt ein malignitätsverdächtiger Neuroendokriner Tumor im Schwanz vor, erfolgt die onkologische Linksresektion

mit Entfernung der Milz. Wenn der Tumor an mehreren Stellen in der Bauchspeicheldrüse vorkommt, muss ggfs. eine komplette Entfernung des Pankreas (Pankreatektomie) stattfinden.

Zeigen sich bei NET des Pankreas bereits Absiedelungen in umgebende Lymphknoten, können diese durch die oben genannten radikalen onkologischen Operationstechniken der Bauchspeicheldrüse meist erfolgreich mit entfernt werden, so dass auch in diesen Fällen die Langzeit-Prognose meist sehr gut ist. Nach einer operativen Entfernung eines NET der Bauchspeicheldrüse müssen Langzeitverlaufskontrollen mittels Kernspin-Untersuchung des Bauchraums (und ggfs. Somatostatinrezeptorbildgebung) erfolgen. Bei bereits präoperativ erhöhten Neuroendokrinen Tumormarkern (Chromogranin A oder pankreatisches Polypeptid) sollten diese in der Nachsorge ebenfalls kontrolliert werden.

#### *Therapie im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium*

Liegen bereits Metastasen in weiter entfernten Lymphknoten oder anderen Organen wie der Leber vor, ist genau abzuwägen, ob eine Operation angezeigt ist. Durch eine Somatostatinrezeptor-Bildgebung sollte das Ausmaß der Metastasierung in andere Organsysteme erfasst werden. Zeigt sich bei guter Speicherung des Kontraststoffes im Tumor und in seinen Metastasen eine überschaubare Metastasierung, die operativ vollständig und ohne größeres Risiko entfernt werden kann, sollte eine OP in jedem Falle erwogen werden. Ist dies nicht sicher möglich, sollte zunächst eine Gewebeprobe aus einer gut zugänglichen Metastase (meist aus der Leber) gewonnen werden. In der feingeweblichen Untersuchung des Tumors kann dann mittels spezifischer Färbemethoden (Ki-67 oder MIB-1) der Anteil an Zellen dargestellt werden, die sich in Teilung befinden, also wachsen (proliferieren). Wie bereits oben ausgeführt erlaubt dieser sogenannte „Proliferationsindex“ eine Einteilung der NEN in 3 Gruppen (G1-3), die sich bezüglich der Aggressivität, der Wachstumsgeschwindigkeit und somit auch der Prognose unterscheiden. NEN mit einem Proliferationsindex von  $> 20\%$  (G 3: 20-100%) werden als sogenannte Neuroendokrine Carcinome (NEC – G3) klassifiziert. Aufgrund ihres in der Regel sehr aggressiven und schnellen Wachstums kommt ein operatives Vorgehen hier im fortgeschrittenen Tumorstadium nicht in Frage. Hier wird in der Regel eine Chemotherapie durchgeführt. NEC-G3 finden sich jedoch nur sehr selten bei Patienten mit VHL.

Tumoren mit einem Proliferationsindex von weniger als  $< 2\%$  (NET - G1) weisen ein sehr langsames Wachstumsverhalten auf und können auch im fortgeschritten metastasierten Stadium teilweise über Jahre stabil sein oder nur wenig wachsen. Die meisten NEN des Pankreas bei VHL-Patienten zeigen einen Proliferationsindex von 2-20% (NET - G2). Sie verhalten sich etwas aggressiver als NET G1 und können auch schneller wachsen. Bei beiden Gruppen (NET G1 und G2) sollte wegen der in der Regel noch guten langfristigen Prognose auch im metastasierten Stadium zunächst eine operative Entfernung erwogen werden. In Einzelfällen kann der Patient auch von einer OP profitieren, wenn dadurch nicht alle Tumormanifestationen entfernt werden können. In jedem Falle muss die Operation dann jedoch in ein individuelles, für den einzelnen Patienten festgelegtes, therapeutisches Gesamtkonzept eingebunden sein, da dann in der Regel neben der OP andere Therapieverfahren eingesetzt werden müssen. Generell gilt, dass Patienten mit einem metastasierten Neuroendokrinen Tumor des Pankreas in einem diesbezüglich erfahrenen Zentrum behandelt werden müssen, da die Therapie dann in der Regel „multimodal“ (verschiedene Therapiemöglichkeiten kombinierend) und interdisziplinär ausgelegt ist. Das bedeutet, dass an der Therapie mehrere Fachdisziplinen beteiligt sind (Chirurg, Internist, Radiologe, Nuklearmediziner, Pathologe, Strahlentherapeut), die dann gemeinsam zusammen mit dem Patienten die optimale Therapiestrategie festlegen. In der Regel werden verschiedene Therapieverfahren wie medikamentöse Therapie, Operation, lokale Therapien im Bereich der Leber und Nuklearmedizinische Verfahren einzeln oder in Kombination angewendet. Die derzeit verfügbaren Therapien können dabei die Prognose auch im fortgeschrittenen inoperablen Metastasenstadium deutlich verbessern. Neben einer nebenwirkungsarmen antihormonalen Therapie mit sogenannten langwirksamen Somatostatinanaloga, die einmal im Monat als Depotspritze gegeben wird, kommen bei den NEN des Pankreas eine Reihe weiterer medikamentöser Therapieverfahren in Betracht. Neben einer in der Regel gut verträglichen Chemotherapie mit Streptozotocin oder Temozolomid sind seit einigen Jahren sogenannte molekular zielgerichtete Medikamente (Everolimus®, Sunitinib®) im Einsatz, die, in Tablettenform eingenommen, gezielt den Stoffwechsel der Tumorzellen beeinflussen und das Tumorwachstum verzögern können. Bei NET die in der Somatostatinrezeptorbildgebung eine deutliche Mehrspeicherung zeigen und somit auf der Oberfläche der Tumorzellen Somatostatinrezeptoren tragen, können Hormone, die an diese Rezeptoren binden (sog. Somatostatin-Analoga) mit einem radioaktiven Liganden gekoppelt werden und so nach Aufnahme über den Rezeptor die Tumor-

zelle mittels Strahlung schädigen (sogenannte Peptid-Radiorezeptor-Therapie [PRRT] mit Lu177-DOTATATE). Bei den häufig vorkommenden Lebermetastasen können lokal ablative Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die sog. Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) eingesetzt werden. Hierbei wird über einen in der Leiste eingebrachten Katheter die Blutversorgung der Lebermetastasen mit mikroskopisch kleinsten Partikeln, die teilweise mit Medikamenten oder Radioaktiven Partikeln beladen sind, gezielt unterbunden. Die Auswahl bezüglich des optimalen Therapieverfahrens muss dabei individuell für jeden Patienten getroffen werden und erfolgt idealerweise in einer spezialisierten Tumorkonferenz, bei der alle relevanten Fachdisziplinen vertreten sind. Dabei müssen Begleiterkrankungen ebenso berücksichtigt werden, wie das Nebenwirkungsspektrum und die Verträglichkeit der Therapie. Durch in den letzten Jahren etablierten Therapieverfahren hat sich die Prognose für Patienten mit metastasierten NET des Pankreas kontinuierlich verbessert und ermöglicht heute in der Regel lange Überlebensraten bei guter Lebensqualität.

**Prof. Dr. Dr. h.c. Karl-Heinrich Link**

Direktor des Chirurgischen Zentrums  
Chefarzt der Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie (Chirurgie I)  
Asklepios Paulinen Klinik  
Geisenheimer Str.10  
65197 Wiesbaden  
[www.asklepios.com/wiesbaden](http://www.asklepios.com/wiesbaden)  
[www.kh-link.de](http://www.kh-link.de)

**PD. Dr. med. Christian Fottner**

Koordinator des ENETS Exzellenzzentrums der Universitätsmedizin Mainz  
Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
[christian.fottner@unimedizin-mainz.de](mailto:christian.fottner@unimedizin-mainz.de)

**Literatur**

1. Arnold C.. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Falk Gastro-Kolleg Oberer GI-Trakt; 25-29, 2010.
2. Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): Erkrankungen des Pankreas. Springer Berlin-Heidelberg (2013).
3. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, Libutti SK. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007 Dec;142(6):814-8
4. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, Walsh M, Smith AM, Morris-Stiff G. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2012 Jul;16(7):1422-8.
5. Corcos O, Couvelard A, Giraud S, Vullierme MP, Dermot O'Toole, Rebours V, Stievenart JL, Penfornis A, Niccoli-Sire P, Baudin E, Sauvanet A, Levy P, Ruzsiewicz P, Richard S, Hammel P. Endocrine Pancreatic Tumors in von Hippel-Lindau Disease. Clinical, Histological, and Genetic Features. *Pancreas* 37: 85-93 (2008)
6. de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, Hentic O, Vullierme MP, Couvelard A, Cadiot G, Sauvanet A, Ruzsiewicz P, Richard S, Hammel P. Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. *Ann Surg*. 2015 Aug;262(2):384-8.

7. Erlic Z, Ploeckinger U, Cascon A, Hoffmann MM, von Duecker L, Winter A, Kammel G, Bacher J, Sullivan M, Isermann B, Fischer L, Raffel A, Knoefel WT, Schott M, Baumann T, Schaefer O, Keck T, Baum RP, Milos I, Muresan M, Peczkowska M, Januszewicz A, Cupisti K, Tönjes A, Fasshauer M, Langrehr J, von Wussow P, Agaimy A, Schlimok G, Lamberts R, Wiech T, Schmid KW, Weber A, Nunez M, Robledo M, Eng C, Neumann HP; VHL-ICT Consortium; German NET Registry. Systematic comparison of sporadic and syndromic pancreatic islet cell tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Oct 5;17(4):875-83.
8. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruszniewski P, Richard S. Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease. *Gastroenterology* 119: 1087-1095 (2000).
9. Kann PH. Bildgebende Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 221-222.
10. Kartalis N, Mucelli RM, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):193-202. Review.
11. Kitano M, Millo C, Rahbari R, Herscovitch P, Gesuwan K, Webb RC, Venkatesan AM, Phan GQ, Hughes MS, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Comparison of 6-18F-fluoro-L-DOPA, 18F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1122-8.
12. Klöppel G. Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 203-210
13. Langer P und Fendrich V. Hormoninaktive endocrine Tumoren des Pankreas – chirurgische Therapie. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 237-242.
14. Loizou L, Albiin N, Ansorge C, Andersson M, Segersvärd R, Leidner B, Sundin A, Lundell L, Kartalis N. Computed tomography staging of pancreatic cancer: a validation study addressing interobserver agreement. *Pancreatology*. 2013 Nov-Dec;13(6):570-5.
15. Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, Walther MM, Linehan WM, Glenn GM, Choyke PL. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease : Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 225: 751-758 (2002).
16. Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, Besser GM, Reznik RH, Chew SL Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol* 57: 603-608 (2002).
17. Oh JR, Kulkarni H, Carreras C, Schalch G, Min JJ, Baum RP Ga-68 Somatostatin Receptor PET/CT in von Hippel-Lindau Disease. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;46(2):129-33.
18. Park TY1, Lee SK, Park JS, Oh D, Song TJ, Park do H, Lee SS, Seo DW, Kim MH. Clinical features of pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: a retrospective study of 55 cases in a single center. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):360-7.
19. Rinke A und Arnold R: Aktuelle Therapie Neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 32: 2-13 (2014).
20. Sadowski SM, Weisbrod AB, Ellis R, Patel D, Alimchandani M, Quezado M, Millo C, Venzon DJ, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Prospective evaluation of the clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose PET CT scanning in patients with von hippel-lindau-associated pancreatic lesions. *J Am Coll Surg*. 2014 May;218(5):997-1003.
21. Siveke JT. Klinische Manifestationen zystischer Pankreasneoplasien. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 271-281.
22. Streetz, K. und Karges W.: Laborchemische und genetische Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 216-220

23. van Asselt SJ, Brouwers A, van Dullemen HM, van der Jagt EJ, Bongaerts AH, Koopmans KP, Kema I, Zonnenberg BA, Timmers HJ, de Herder W, Sluiter WJ, de Vries EG, Links TP. Potential value of EUS in pancreatic surveillance of VHL patients. *Eur J Endocrinol.* 2016 Feb 16. pii: EJE-15-1012.
24. von Dücker L, Walz MK, Voss C, Arnold G, Eng C, Neumann HP. Laparoscopic organ-sparing resection of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg.* 2011 Mar;35(3):563-7.
25. Watzka FM, Laumen C, Fottner C, Weber MM, Schad A, Lang H, Musholt TJ. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch Surg* 398(3):431-40. (2013)
26. Weisbrod AB, Kitano M, Thomas F, Williams D, Gulati N, Gesuwan K, Liu Y, Venzon D, Turkbey I, Choyke P, Yao J, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J Am Coll Surg.* 2014 Feb;218(2):163-9.
27. Woodward ER, Maher ER: Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumor susceptibility. *Endocrine-related Cancer* 13: 415-425 (2006).
28. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. Hundert Jahre "Karzinoid": Epidemiologie und prognostische Faktoren neuroendokriner Tumoren bei 35 825 Fällen in den Vereinigten Staaten. Übersetzt ins Deutsche aus: *Journal of Clinical Oncology* 26: 3063-3072 (2008)

VHL-Rundbrief Feb./2012; Heft 1; Jahrgang 13

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Stuttgart 2011

Vortrag Prof. Dr. K. H. Link, Direktor Chirurgisches Zentrum, Asklepios Paulinen Klinik, Wiesbaden

Thema: Therapie von Tumoren der Bauchspeicheldrüse bei VHL-Betroffenen  
k-h.link@asklepios.com

Prof. Link ist seit 2002 Direktor des Chirurgischen Zentrums und des Asklepios Tumor Centrums Rhein/Main (ATC). Von 1987 bis 2001 war er an der Chirurgischen Klinik (Viszeralchirurgie) der Universitätsklinik Ulm (Prof. Beger) beschäftigt, in den letzten drei Jahren als stellvertretender Direktor. Dort hat Prof. Link als leitender Chirurg umfassende Erfahrung auf dem Gebiet der Bauchspeicheldrüsenchirurgie gesammelt.

In der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) können sowohl gutartige (benigne) als auch bösartige (maligne = metastasierende) Tumoren entstehen. Die neuroendokrinen Tumore des Pankreas sind bis zu einer Höchstgrenze (< 2cm) meist gutartig, ab diesem Durchmesser sollte jedoch eine bösartige Biologie (Wachstumsform: Örtlich Infiltration (selten), Metastasen in regionären Lymphknoten oder in der Leber) ausgeschlossen werden. Der häufigste bösartige Pankreastumor ist das duktales Adenokarzinom (90 Prozent aller Pankreastumore). Neuroendokrine Tumoren der Pankreas (PNET) sind mit 1-5 pro eine Million Einwohner pro Jahr (also 80-400 PNET in Deutschland / Jahr) sehr selten. Etwa 10 Prozent aller PNET sind auf Grund einer erblichen Tumorerkrankung (VHL, MEN, Neurofibromatose Typ 1, tuberöse Sklerose) bedingt. Bei VHL-Betroffenen treten Pankreaszysten bei 17-56 Prozent und PNET bei 8-17 Prozent auf. PNET sind nicht selten (zu ca.27%) hormonell aktiv, d.h. sie produzieren unabhängig Hormone, obwohl diese nicht „angefordert“ werden. Bei der VHL-Erkrankung sind die neuroendokrinen Raumforderungen jedoch in der Regel hormonell inaktiv.

Im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen können PNET durch ein MRT (Magnetresonanztomographie) frühzeitig entdeckt werden. Durch weitere diagnostische Maßnahmen wie der Endosonographie (ähnlich einer Magenspiegelung) wird die Bauchspeicheldrüse vom Magen bzw. Zwölffingerdarm aus geschallt. Da VHL-Betroffene auch mehrere PNET entwickeln können, muss vor einer Operation sichergestellt sein, dass keine weiteren PNET vorliegen. Während der Operation muss ebenfalls genau darauf geachtet werden, keine PNET zu übersehen.

Bei einer Größe von bis zu 1 cm reichen jährliche Kontrollen aus. Ab einer Größe von 1 – 3 cm sollte das Untersuchungsintervall individuell angepasst werden. Das hängt insbesondere von der Geschwindigkeit ab, in der der PNET an Größe zunimmt. Ab einer Größe von 3 cm müssen Patient und Ärzte gemeinsam entscheiden ob operiert wird oder nicht. Wenn die Entscheidung für eine OP getroffen wird, sollte sie organerhaltend durchgeführt werden.

Zysten in der Pankreas sind nicht so kritisch wie Zysten in der Niere. Eine Behandlung von Zysten ist in der Regel nicht notwendig, sie werden im Rahmen der Kontrolluntersuchungen überwacht. Eine Operation (Punktion) ist dann erforderlich, wenn sie z.B. durch Druck auf den Pankreasgang, den Magen und/oder den Zwölffingerdarm die Verdauung/Speisepassage beeinträchtigen. Generell werden PNET in vier Stadien (T1 - T4) unterteilt. PNET im Stadium T1 mit einer Größe von bis zu 2 cm sind eher als gutartig einzustufen, da hier noch keine Gefäße infiltriert und Metastasen entstanden sind. Im Stadium T2 sind die PNET 2-4 cm groß. Ab einer Größe von 3 cm wird ein Graubereich betreten, bei dem für PNET das Risiko für Metastasen ansteigt.

Je nachdem wo in dem Pankreas (Kopf, Körper oder Schwanz) sich die PNET befinden, gibt es verschiedene Operationsmöglichkeiten. Ein organerhaltendes Herausschälen (Enukleation) des PNET ist bei einer Größe von 2-3 cm dann möglich, wenn er sich gut vom umliegenden Gewebe absetzt und z.B. am Rande der Bauchspeicheldrüse, z.B. des Pankreaskopfes, gelegen ist. Dies ist jedoch nicht sehr oft der Fall. Muss bei Lokalisation im Bauchspeicheldrüsenkopf auch umliegendes Gewebe mit entfernt werden (Resektion) wurde früher die Kausch-Whipple Operation angewandt. Dabei wurden nicht nur der Pankreaskopf sondern auch die Gallenblase, der untere Gallengang, der Zwölffin-

gerdarm und 2/3 des Magens (mit Magenpförtner (Pylorus)) entfernt. Dieses Verfahren ist heutzutage bei PNET nicht mehr nötig. Stattdessen wird bei der sogenannten Beger-OP (benannt nach Prof. Beger aus Ulm) unter Schonung des Zwölffingerdarms und des Magens nur der tumortragende Pankreas-kopfanteil entfernt. Muss der Zwölffingerdarm mit entfernt werden, ist die sogenannte pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire (wie Kausch-Whipple Operation, aber magenerhaltend) vorzunehmen.

Bei PNET im Körper bzw. Schwanz wird ebenfalls versucht, so viel Gewebe wie möglich zu erhalten, in dem die Tumoren herausgeschält werden. Ist dies nicht möglich, sollte eine milzerhaltende Resektion durchgeführt werden.

An Hand von Zahlen aus dem Ulmer Universitätsklinikum zeigt Prof. Link, dass es selbst in hochspezialisierten Kliniken bei Pankreasoperationen nicht selten (36% Prozent) zu Komplikationen kommen kann, wobei 10% als schwergradig einzustufen sind. Darum ist es ganz entscheidend, sich von einem Chirurgen operieren zu lassen, der in der Lage ist, die Komplikationen zu beherrschen. Des Weiteren konnte er an Hand einer Studie aus den USA zeigen, dass die Erfahrung des Chirurgen einen großen Einfluss auf die Krankenhaussterblichkeit (Krankenhausmortalität) hat. Diese ist bei einer Pankreasoperation umso geringer, je häufiger operiert wurde. Die Sterblichkeit lag bei sehr niedrigen und niedrigen OP-Fallzahlen zwischen 17,6 – 15,4 Prozent, während bei hohen und sehr hohen Fallzahlen die Sterblichkeit bei 7,5 – 3,8 Prozent lag. Mit einer Mortalitätsrate von 5,3 Prozent konnte Prof. Link seine Expertise belegen.

Nach der Operation werden die Tumoren vom Pathologen in Kategorien eingestuft. Je günstiger die Einteilung ist, je größer sind die Heilungschancen. Bei PNET sind, anders als bei duktalem Adenokarzinomen, unterstützende (adjuvante) Therapien nicht gesichert. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sollten bei PNET's erfolgen.

Liegen bereits Metastasen vor, müssen der Ausgangstumor und, soweit möglich, alle Metastasen, u.U. auch unter Belassen minimaler Reste, entfernt werden. Um sicher zu stellen, dass alle Metastasen gefunden worden sind, gibt es mit dem SMS-R 2A Szintigramm und dem DOTATOC PET/CT zwei bildgebende Verfahren, anhand derer sich die Operationsstrategie festlegen lässt. Die besten Resultate mit Heilungsaussicht lassen sich mit der kompletten Metastasenresektion erzielen. Sofern minimale Reste verbleiben müssen, ist unter Beachtung des Wachstumsverhaltens eine wachstumshemmende Nachbehandlung beim Endokrinologen/Onkologen indiziert.

Anders als beim duktalem Adenokarzinom sind die Überlebenschancen bei einem metastasierenden PNET recht hoch, selbst wenn keine Operation möglich ist. Es gibt eine Vielzahl von neuen Therapieoptionen, wie z.B. die Reduzierung der Tumormasse durch Somatostatinanaloga (Sandostatin), mTor-Inhibitoren oder der Radiofrequenzablation (RFA) von Metastasen in der Leber.

Tritt ein Rezidiv (erneuter Tumor) auf, gibt es die im vorgenannten beschrieben Absatz beschriebenen Möglichkeiten, eine erneute Operation ist in der Regel nicht möglich.

von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung  
März 2010

Beitrag: Inselzelltumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse - Diagnose und chirurgische Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren bei VHL-Patienten  
Prof. Dr. Link, Wiesbaden und Prof. Dr. Ritter, Ibbenbüren

### **Zusammenfassung**

Pankreaszysten treten bei 17-56 Prozent der VHL-Betroffenen auf und müssen nur dann behandelt werden, wenn sie Probleme verursachen. Inselzelltumoren (neuroendokrine Tumoren = NET) treten bei 8-17 Prozent der Betroffenen auf und sollten ab einer Größe von 3 cm organschonend operiert werden; da ab dieser Größe das Risiko für eine Metastasierung ansteigt. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene organerhaltende Operationstechniken. Ist der NET bereits bösartig, muss onkologisch radikal behandelt werden. Die Prognose der NET ist im Vergleich zu den duktalem Adenokarzinomen deutlich besser. Der chirurgische Eingriff sollte in einem speziellen Zentrum erfolgen, das über ausreichend Erfahrung und Sicherheit verfügt. Dadurch ist auch gewährleistet, dass die angesichts der Seltenheit der Tumore schwierige Entscheidung so professionell erfolgt, dass nicht nur alle Studienergebnisse, sondern auch die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

### **Allgemeines**

Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse besteht aus einem so genannten exokrinen und einem endokrinen Anteil. In ihrem exokrinen Teil produziert sie täglich etwa 1,5 Liter Pankreassaft, der über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Er enthält verschiedene Verdauungsenzyme, die notwendig sind, um die einzelnen Nahrungsbestandteile aufzuschließen. Im endokrinen Teil produziert die Bauchspeicheldrüse in besonderen Zellen, den so genannten Pankreasinseln, viele Hormone, u.a. Insulin und Glukagon, die den Blutzuckerspiegel kontrollieren.

Histologisch (also in der geweblichen Ausprägung) lassen sich verschiedene Formen von Tumoren der Bauchspeicheldrüse unterscheiden. Bei weitem am Häufigsten treten die so genannten duktalem Tumoren auf, die vom Gangsystem der Bauchspeicheldrüse ausgehen. Das duktalem Adenokarzinom ist der typische Bauchspeicheldrüsenkrebs. Hiervon sind die im Zusammenhang mit VHL auftretenden Tumoren zu unterscheiden. Die VHL-Tumoren sind im endokrinen Bereich der Bauchspeicheldrüse angesiedelt und werden als Inselzelltumoren oder Neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet. Es handelt sich – im Vergleich zu den duktalem Tumoren – um „gutartigere“ Tumoren, d.h. sie wachsen örtlich nicht in Gefäße oder fremde Gewebe ein. Dadurch streuen sie nicht so schnell, jedoch steigt das Risiko zur Metastasierung mit zunehmender Größe der NET in der Bauchspeicheldrüse.

Im Zusammenhang mit der VHL-Erkrankung kann es auch zur Bildung von Zysten im Bereich der Bauchspeicheldrüse kommen. Diese sind grundsätzlich gutartig.

Von einer Veränderung in der Bauchspeicheldrüse sind zwischen 35 und 70 Prozent der VHL-Erkrankten betroffen. Eine Zystenbildung tritt hierbei bei 17 – 56 Prozent der Betroffenen auf, eine Tumorbildung bei 8 – 17 Prozent. Bei den VHL-Betroffenen der Typen 1 und 2B ist ein Auftreten häufiger zu verzeichnen (siehe hierzu auch Kapitel 1 Übersicht, insbesondere Klassifikation der VHL-Krankheit).

### **Diagnose**

Bei VHL-Betroffenen wird die Bauchspeicheldrüse im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung mitbefundet. Dies geschieht im Zusammenhang mit dem CT oder dem MRT des Bauchraums. Hierbei ist es von Vorteil, wenn die Untersuchung von einem erfahrenen Arzt durchgeführt wird, denn bei den NET-Tumoren ist der Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe entscheidend für die Qualität der Aufnahme.

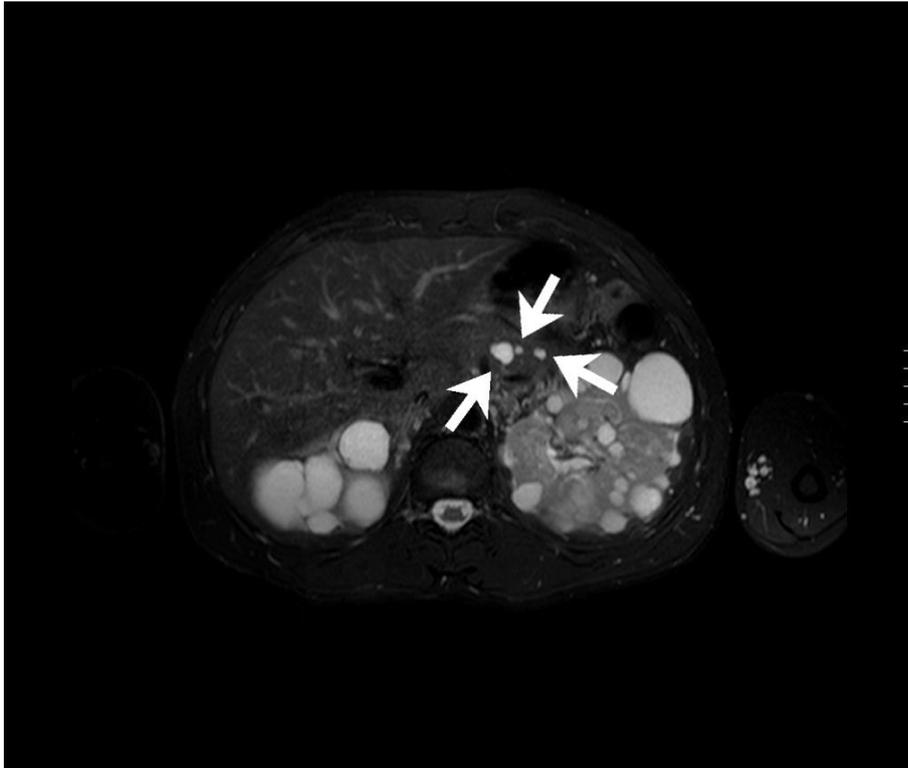


Abb. 13: Darstellung einer großen und zweier kleiner Pankreaszysten (Pfeile) neben vielen weiteren Nierenzysten bei einem Patienten mit VHL. In dieser gewählten Darstellung (sog. T2-Wichtung) erscheinen Zysten hell (Bild verdanken wir Herrn Itd. OA Dr. K. Frentzel aus der Radiologischen Klinik des Klinikums Ibbenbüren (Chefarzt Dr. G. Fund)).

Wird hierbei das Vorhandensein eines Tumors festgestellt, so kann zur genaueren Abklärung eine endoskopische Ultraschalluntersuchung (Endosonographie) durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung wird - wie bei einer Magenspiegelung - ein dünner, weicher und biegsamer Schlauch (Endoskop) durch den Mund bis in den Magen und Zwölffingerdarm vorgeschoben. Am Ende des Endoskops befindet sich ein kleiner Ultraschallkopf. Wegen der engen Lagebeziehung der Bauchspeicheldrüse zu Magen und Zwölffingerdarm können selbst sehr kleine Veränderungen dargestellt werden. Falls für die weitere klinische Entscheidung wichtig, kann bei dieser Untersuchung auch mit einer feinen Nadel Gewebe für die anschließende feingewebliche Untersuchung durch einen Gewebespezialisten (Pathologen) entnommen werden. Die Qualität der Endosonographie hängt von der Erfahrung des Untersuchenden ab.

Weiterhin kann eine Laboruntersuchung durchgeführt werden, die bei den VHL-Betroffenen aber nicht im Vordergrund steht, denn die NET-Tumoren sind in der Regel hormonell nicht aktiv. Das bedeutet, dass ein unauffälliger Laborbefund einen Tumor nicht ausschließt.

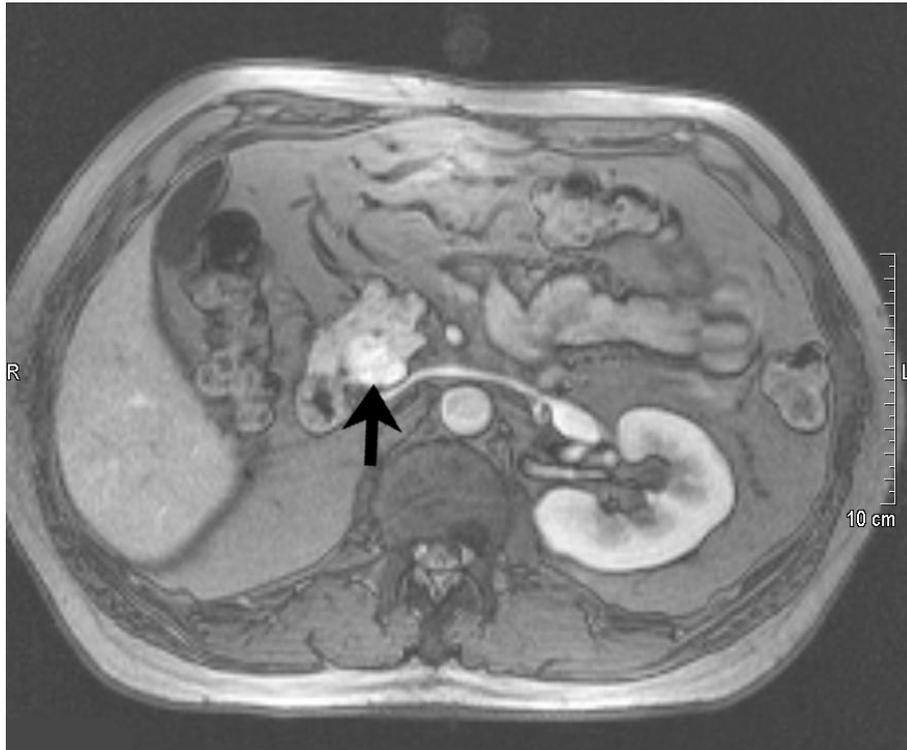


Abb. 14: Darstellung eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas (Pfeil) bei einem Patienten mit VHL. Hier resultiert die helle Darstellung u.a. auf der Gabe von Kontrastmittel (sog. T1-Wichtung, Fettsatturiert, nach KM). (Bild verdanken wir der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Lingen, Dr. Kujat).

### Chirurgische Therapie

Die Zysten bedürfen grundsätzlich keiner operativen Entfernung. Es ist ausreichend, ihren Verlauf zu überwachen. Gegebenenfalls kann bei großem Wachstum eine Punktion nötig werden. Eine operative Entfernung kommt dann in Betracht, wenn sich aufgrund der Größe der Zysten Beschwerden ergeben.

Bei den NET-Tumoren ist bis zu einem Durchmesser von 1 cm eine 12-monatige Verlaufskontrolle völlig ausreichend. Erreicht der Tumor eine Größe von 3 cm so muss eine operative Entfernung mit dem Patienten besprochen werden, denn ab dieser Größe steigt das Risiko der Metastasierung. Bei NETs mit einem Durchmesser zwischen  $>1$  cm und  $<3$  cm ist eine differenzierte/individuelle Betrachtung nötig. Eine Entfernung ist dann ratsam, wenn der Tumor stark wachsend oder auf andere Weise symptomatisch ist.

NET, die eine Größe von 3 cm erreicht haben, sollten so organschonend wie möglich operativ entfernt werden, um eine möglichst hohe Lebensqualität der Betroffenen zu gewährleisten. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene Operationstechniken.

Bei der Enukleation liegt der Tumor so günstig, dass er aus der Bauchspeicheldrüse herausgeschält werden kann, ohne dass anderes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird.

Befindet sich der Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, sollte die sogenannte duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (Beger-Operation) durchgeführt werden. Bei dieser Operation werden die tumortragenden Anteile des Pankreaskopfes (mit dem NET) unter Erhalt des Duodenums (Zwölffingerdarm), damit auch des Magens und der Gallenblase mit unveränderter Passage des Mageninhaltes, chirurgisch entfernt. Der Gallengang muss geschont werden, damit der Abfluss der Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm nicht gestört wird. Dies ist technisch sehr anspruchsvoll. An den verbleibenden Pankreaskörper wird dann eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht. Dieser Operationsanteil ist besonders diffizil, weil diese Verbindung zwischen dem Pankreas, seinem Gang und dem angenähten Dünndarm erheblichen Belastungen durch das aggressive Bauchspeicheldrüsensekret ausgesetzt ist. Der noch gebildete Bauchspeichel wird darüber in den oberen Teil des Dünndarms zu der Nahrung und dem Gallesekret zugeleitet, damit die Verdauung normal funktionieren kann. Die so operierten Patienten werden in der Regel nach der Operation nicht blutzuckerkrank (d.h. sie bekommen keinen Diabetes mellitus).

Ein Tumor im Pankreasschwanz kann mit der milzerhaltenden Linksresektion operiert werden. Bei dieser Operation wird ein mehr oder weniger großer Teil des Pankreas entfernt. In der Regel wird der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen und in manchen Fällen wird eine Drainage des Ganges an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge vorgenommen. Es wird versucht, bei dieser Operation die Milz zu erhalten.

Eine Pankreas-Segmentresektion wird dann durchgeführt, wenn der Tumor im Körperbereich der Bauchspeicheldrüse liegt. Hierbei wird die Bauchspeicheldrüse vor und hinter dem Tumor durchtrennt. Anschließend werden die durchtrennten Teile mit einer Dünndarmschlinge wieder miteinander verbunden.

Die sogenannte partielle Duodenopankreatektomie (Kausch-Whipple-Operation), bei der zwei Drittel des Magens, der Zwölffingerdarm, die Gallenblase und der Pankreaskopf entfernt werden, sollte heute bei NET, die noch keine Metastasen verursacht haben, nicht mehr zur Anwendung kommen. Denn durch diese Art der Operation ist das Verdauungssystem des Betroffenen empfindlich gestört und somit auch die Nahrungsaufnahme nur noch eingeschränkt möglich. Eine Blutzuckererkrankung ist so gut wie unvermeidlich. Diese postoperativen Probleme treten nach einer organschonenden Operation nicht auf und verbessern daher die Lebensqualität um ein Vielfaches.

Wenn der Tumor an mehreren Stellen in der Bauchspeicheldrüse vorkommt, muss eine komplette Entfernung des Pankreas (Pankreatektomie) stattfinden. Bei Metastasen außerhalb der Bauchspeicheldrüse ist genau abzuwägen, ob eine Operation angezeigt ist. Alternativ kommt eine Chemo- oder Antihormonale Therapie in Frage (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren).

Nach der Operation müssen Langzeitverlaufskontrollen mit Kernspin- oder CT-Untersuchungen des Bauchraums erfolgen.

### Literatur

1. Blansfield JA et al.: Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 142: 814-818 (2007).
2. Corcos O et al.: Endocrine Pancreatic Tumors in von Hippel-Lindau Disease. Clinical, Histological, and Genetic Features. *Pancreas* 37: 85-93 (2008)
3. Hammel PR et al.: Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease. *Gastroenterology* 119: 1087-1095 (2000).
4. Marcos HB et al.: Neuroendocrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease : Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 225: 751-758 (2002).
5. Mukhopadhyay B et al.: Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol* 57: 603-608 (2002).
6. Woodward ER, ER Maher: Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumor susceptibility. *Endocrine-related Cancer* 13: 415-425 (2006).

VHL-Rundbrief Nov./2008; Heft 4; Jahrgang 9  
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Hannover 2008  
Vortrag (- Auszug -) Herr Prof. Dr. M. Ritter, Klinikum Ibbenbüren  
Thema: Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren bei VHL

Herr Prof. Ritter ist Endokrinologe und Chefarzt am Klinikum Ibbenbüren. Am Anfang seiner Assistenzzeit am Universitätsklinikum München-Großhadern hat er sich bereits mit seltenen Tumorerkrankungen beschäftigt und hat unter Prof. Engelhardt lange Jahre Patienten mit VHL betreut. Seit ca. zehn Jahren ist er in Ibbenbüren (Nordrhein-Westfalen) tätig und betreut dort ebenfalls VHL Patienten.

In seinem Vortrag zur Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren ging Prof. Ritter zunächst auf die Nebennierentumoren (Phäochromozytome) und anschließend auf die Inselzelltumoren (NET) der Bauchspeicheldrüse ein.

### **Zysten und Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse (Pankreas)**

Im Freiburger VHL Register haben 14 Prozent der Betroffenen Pankreaszysten und 3 Prozent entwickeln Inselzelltumoren. Im internationalen Vergleich kommen Pankreaszysten mit 30-77 Prozent und Inselzelltumoren mit 5-17 Prozent deutlich häufiger vor. Auch hier kann die große Anzahl der Betroffenen mit einer so genannten „Schwarzwaldmutation“ eine Erklärung sein.

#### Lage des Pankreas

Das Pankreas liegt hinter dem Bauchfell, zwischen Magen, Milz und Leber und den großen Blutgefäßen des Bauchraums. Der Kopf des Pankreas liegt direkt am Magen und wird vom Zwölffingerdarm umfasst. Die Abgänge des Pankreas und der Gallenblase münden in den Zwölffingerdarm.

Die Bauchspeicheldrüse besteht aus zwei Zelltypen, die unterschiedliche „Säfte“ produzieren. Zum einen werden Verdauungssäfte (Enzyme) produziert, welche benötigt werden um die Nahrung im Darm zu verdauen. Die Verdauungsenzyme werden über den Abgang in den Zwölffingerdarm abgegeben (exokrine Funktion). Zum anderen werden in den Inselzellen u.a. die Hormone Insulin und Glukagon produziert, die direkt in die Blutbahn abgegeben werden (endokrine Funktion).

**Pankreaszysten** können die ganze Bauchspeicheldrüse ausfüllen und dadurch den Pankreasgang verlegen und in seltenen Fällen zu einer Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung) führen. In der Regel verursachen die Zysten aber keine Komplikationen und müssen daher nicht behandelt werden. Eine Punktion der Zysten kann ein gefährlicher Eingriff sein, wenn z.B. die aggressiven Verdauungssäfte austreten und zu Komplikationen wie zur Ausbildung einer Fistel (Gang nach außen) führen.

**Inselzelltumoren** gehören zu der Gruppe der Neuroendokrinen Tumoren (NET). Die Wahrscheinlichkeit, dass sie bösartig werden, steigt mit ihrer Größe an. Bei VHL Betroffenen sind Inselzelltumoren selten hormonell aktiv, ihre Gefahr besteht eher in der Bösartigkeit.

NET sind sehr selten und treten jährlich nur in 400-800 Fälle in der gesamten Bevölkerung in Deutschland auf. Heute unterscheidet man sie in NET mit gutartigem, mit niedrig malignem (bösartigem) Verlauf und mit hochmalignen Verlauf ein.

Jährliche Kontrolluntersuchungen des Abdomens (Bauchraums) durch MRT (Kernspin) sollten die Regel sein. Mögliche Auffälligkeiten sollten weiter untersucht werden. Bei der Endosonographie muss der Patient einen Schlauch schlucken in dem sich ein Ultraschallkopf befindet, mit dem das Pankreas vom Magen aus geschallt werden kann. Eine weitere Möglichkeit in der Diagnostik eines Inselzelltumors besteht in der Octreotid-Szintigraphie. NET haben häufig Rezeptoren für Somatostatin, die bei der Octreotid-Szintigraphie darstellbar sind.

Mit Tumormarkern kann die Aktivität der NET gemessen werden. Der gängigste Tumormarker ist Chromogranin A, weitere sind das pankreatische Polypeptid sowie bei Hormon produzierenden Tumoren Serotonin, Glukagon und Insulin. Da die Inselzelltumoren bei VHL Patienten meist hormonell inaktiv sind, spielen in der Regel nur das pankreatische Polypeptid und vor allem das Chromogranin A eine Rolle. Die Tumormarker werden durch Blutabnahme ermittelt. Im Prinzip kann jeder Arzt dies vornehmen. Da aber die optimale Versendung für manche Ärzte schwierig ist, kann es sinnvoll sein, die Blutentnahme bei einem Spezialisten (das wäre dann ein Endokrinologe) vorzunehmen.

Inselzelltumoren sollten ab einer Größe von ca. 3 cm operiert werden. Eine Operation des Pankreas ist immer ein sehr schwieriger Eingriff, so dass es unerlässlich ist, sich an erfahrene Pankreaschirurgen zu wenden. Eine so genannte Whipple-OP, bei der große Teile des Magens, des Zwölffingerdarms sowie die Gallenblase entfernt werden, ist nicht immer erforderlich. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Risiko für Fremdabsiedlungen (Metastasen) bei Inselzelltumoren ab einer Größe von 5 cm deutlich ansteigt.

Neben der Größe des Inselzelltumors spielen zwei weitere Faktoren eine Rolle bei der Entscheidung ob operiert werden muss. Verdoppelt der Tumor seine Größe innerhalb von 500 Tagen (1½ Jahren) ist dies ein Hinweis auf das Vorliegen eines bösartigen Tumors. Außerdem spielt die VHL Mutation eine Rolle. Befindet sich die Mutation im 3. Exon, haben diese VHL Betroffenen ein größeres Risiko einen bösartigen Tumor zu entwickeln.

Die beiden letztgenannten Faktoren sind in der Literatur umstritten, so dass zusammengefasst gesagt werden kann:

Ist der Tumor größer als 5 cm, erhöht sich das Risiko von Metastasen.

Ist der Tumor kleiner als 2 cm ist er eher nicht bösartig.

Ab einer Größe von ca. 3 cm sollte der Tumor operiert werden.

VHL-Rundbrief Feb./200;8 Heft 1; Jahrgang 9  
Neuroendokrine Pankreastumore bei der von Hippel-Lindau'schen Erkrankung  
Artikel aus dem amerikanischen zusammengefasst von Prof. Dr. Ritter,  
Medizinische Klinik, Klinikum Ibbenbüren, 49477 Ibbenbüren, E-Mail:  
m.ritter@klinikum-ibbenbueren.de

Aus Bethesda im Bundesstaat Maryland der USA stammt die im Folgenden zusammengefasste Untersuchung. In Bethesda sind die Nationalen Institute für Gesundheit (NIH) ansässig, die in den Vereinigten Staaten als staatlich finanzierte Forschungseinrichtungen wichtige naturwissenschaftliche Forschungen, häufig aber auch mit klinischem Hintergrund betreiben.

Die Untersuchung ist in der renommierten Chirurgischen Fachzeitschrift „Surgery“ (Volume 142, Number 6, Dezember 2007) erschienen und hat den Titel „Klinische, genetische und röntgenmorphologische Analyse bei 108 Patienten mit von Hippel-Lindau'scher Erkrankung und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren“. Dazu muss man wissen, dass das neurologische und das endokrine (Hormon-) System entwicklungs-geschichtlich eng miteinander verwandt sind, so dass man die früher als „endokrine Tumoren“ bezeichneten Krebserkrankungen heutzutage „Neuroendokrine Tumore“ nennt.

Die meisten Pankreaserkrankungen, die mit der von-Hippel-Lindau'schen Erkrankung assoziiert sind, stellen zystische oder seröse Zystadenome dar. Sie kommen – je nach Untersuchung – bei 17 – 56 % der Patienten mit VHL vor. Diese Erkrankungen werden in der Regel nicht bösartig, können aber so viel des normalen Pankreasgewebes verdrängen, dass sie zu einer Insuffizienz (ungenügende Funktion bzw. Leistung) der exokrinen Pankreasfunktion (die für die Verdauung wichtig ist) oder zu einer Insuffizienz der endokrinen Funktion führen (die wichtigste endokrine Funktion ist die Sekretion (Absonderung) von Insulin und die Regulierung des Blutzuckers). Die VHL-Erkrankung ist aber auch mit den neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse (abgekürzt PNETs) assoziiert, sie werden auch als Inselzelltumore bezeichnet. Diese PNETs können bösartig werden, können auch metastasieren, stellen aber trotzdem eine eher seltene Todesursache bei Patienten mit VHL dar. Natürlich ist es wichtig, diese Tumore genauer zu charakterisieren, vor allem zu erkennen, welche bösartig werden könnten. Bisher war die Größe der Tumore der wichtigste Prädiktor für eine spätere Bösartigkeit. Die jetzt vorgelegte Untersuchung hatte zum Ziel, die nicht zystischen Pankreastumore (also die PNETs) bei Patienten mit VHL näher zu untersuchen, um für diese Patienten bessere Strategien zu entwickeln. Man hat dabei das Ziel das Risiko einer metastatischen Erkrankung möglichst klein zu halten, gleichzeitig aber auch das Risiko eines operativen Eingriffs und einer unnötigen Belastung durch diagnostische Untersuchungen zu minimieren und schließlich die Funktion der gesunden Bauchspeicheldrüse möglichst lange maximal zu erhalten.

Dafür wurden zwischen Dezember 1988 und November 2006 633 Patienten mit VHL durch das multidisziplinäre Team am NIH in Bethesda untersucht. Das Team bestand aus Internisten, endokrinen Chirurgen, Urologen, HNO-Spezialisten, Neurochirurgen und Genetikern. Die Patienten wurden mit Ultraschall, Computertomographie und Kernspintomographie untersucht.

Insgesamt waren 108 VHL-Patienten von PNETs betroffen (17 %). Das Verhältnis von betroffenen Männern zu Frauen war praktisch gleich, das mittlere Alter bei der Diagnose eines PNET war 38 Jahre (Spanne: 16 – 68 Jahre). Die meisten Patienten (76, entspricht 70 % der PNET-Patienten) waren von einem einzelnen Tumor in der Bauchspeicheldrüse betroffen. Alle PNET waren nicht funktionell, d. h. sie produzierten keine Hormone (wie z. B. Insulin, Glucagon und andere). Im Mittel wurden diese Patienten 53 Monate nachverfolgt.

9 Patienten (8,3 % der PNET-Patienten) wiesen Metastasen auf. Patienten mit Tumoren, die größer als 3 cm waren (N = 25) entwickelten signifikant ( $P < 0,005$ ) häufiger Metastasen als Patienten mit Tumoren, die kleiner als 3 cm waren (N = 83). 39 Patienten wurden gemäß einem zuvor definierten Protokoll operiert.

Die Analyse der in den einzelnen Familien vorliegenden genetischen Veränderungen zeigte, dass 7 der 9 Patienten mit Metastasen (also 78 %) Exon-3-Mutationen aufwiesen, während diese Mutationen bei den Patienten ohne Metastasen signifikant ( $P < 0,01$ ) seltener waren (nämlich nur bei 32 von 98, also bei 46 %).

Aus den morphologischen Untersuchungen (bildgebenden Verfahren), vor allem aus den computertomographischen Bildern, die während der Verlaufsbeobachtung der Patienten angefertigt wurden, konnte die so genannte Tumorverdopplungszeit berechnet werden. Es zeigte sich dabei, dass in der Gruppe der Patienten mit Metastasen die durchschnittliche Tumorverdopplungszeit 337 Tage betrug (Spanne: 180 – 463 Tage), während die Tumorverdopplungszeit in der Gruppe der Patienten ohne Metastasen signifikant ( $P < 0,0001$ ) länger war, konkret nämlich im Durchschnitt 2630 Tage (Spanne: 103 – 9614 Tage).

Die Autoren schließen aus ihrer Untersuchung, dass für die Abschätzung, ob solide Pankreastumore bei Patienten mit VHL-Erkrankung operiert werden sollen, nicht nur die Größe entscheidend ist, sondern dass auch die Ermittlung der Tumorverdopplungszeit und die Berücksichtigung der vorliegenden Mutation im VHL-Gen von Bedeutung sind. Sie schlussfolgern, dass bei Patienten mit kleinen Tumoren (von unter 3 cm Größe), ohne Mutation im Exon 3 und mit einer Tumorverdopplungszeit von mehr als 500 Tagen es relativ sicher ist, den Verlauf zu beobachten und (noch) keine Operation vorzunehmen.

Im Unterschied zu anderen Tumoren bei der VHL-Erkrankung, wie z. B. den Nierentumoren, sind die Pankreastumore zusammenfassend also deutlich seltener bösartig. Gleichzeitig sind Operationen an der Bauchspeicheldrüse aber als besonders kompliziert und damit auch komplikationsträchtig anzusehen. Es gilt also eine Strategie zu entwickeln, möglichst die Patienten frühzeitig zu erkennen, die im besonderen Maße gefährdet sind, metastasierende PNETs zu bekommen, um dann auch nur diese Patienten zu operieren.

Für diese Strategie ist diese vorliegende Arbeit eine große Hilfe und erfreulicherweise geben die Autoren auch relativ konkrete Empfehlungen ab, denen man sich als derzeit beste Evidenz nur anschließen kann: Wenn von den 3 prognostischen Kriterien (Tumorgröße über 3 cm, Mutation im Exon 3, Tumorverdopplungszeit unter 500 Tage) keines gegeben ist, dann ist das Risiko gering und morphologische (bildgebende) Kontrollen durch CT oder MRT sollten alle 2 – 3 Jahre erfolgen. Wenn eines der 3 Kriterien erfüllt ist, ist das Risiko höher und die morphologischen Untersuchungen sollten alle 6 – 12 Monate wiederholt werden. Wenn 2 oder gar 3 der Kriterien erfüllt sind, dann liegt ein relativ hohes Risiko vor und die Operation sollte geplant werden, sofern der betroffene Patient operabel ist.

VHL-Rundbrief Aug./2007; Heft 3; Jahrgang 8

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Mainz 2006

Vortrag Prof. Dr. Link, Direktor des chirurgischen Zentrums Asklepios Paulinen Klinik (APK) und des Asklepios Tumortherapie Centrums (ATC), Wiesbaden  
Thema: Diagnose und chirurgische Therapie von Bauchspeicheldrüsentumoren

### Allgemeines

Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse besteht aus einem so genannten exokrinen und einem endokrinen Anteil. In ihrem exokrinen Teil produziert sie täglich etwa 1,5 Liter Pankreassaft, der über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Er enthält verschiedene Verdauungsenzyme, die notwendig sind, um die einzelnen Nahrungsbestandteile aufzuschließen. Im endokrinen Teil produziert die Bauchspeicheldrüse in besonderen Zellen, den so genannten Pankreasinseln, die Hormone Insulin und Glukagon, die u.a. den Blutzuckerspiegel kontrollieren.

Histologisch (also in der geweblichen Ausprägung) lassen sich verschiedene Formen von Tumoren der Bauchspeicheldrüse unterscheiden. Bei weitem am häufigsten treten die so genannten duktaalen Tumoren auf, die vom Gangsystem der Bauchspeicheldrüse ausgehen. Das duktaale Adenokarzinom ist der typische Bauchspeicheldrüsenkrebs. Hiervon sind die im Zusammenhang mit VHL auftretenden Tumoren zu unterscheiden. Die VHL Tumoren sind im endokrinen Bereich der Bauchspeicheldrüse angesiedelt und werden daher auch Inselzelltumoren oder Neuroendokrine Tumoren (NET) genannt. Es handelt sich – im Vergleich zu den duktaalen Tumoren – um „gutartigere“ Tumoren, d.h. sie wachsen nicht in Gefäße oder fremde Gewebe ein. Dadurch streuen sie nicht so schnell, verursachen ab einer gewissen Größe ebenfalls Metastasen.

Im Zusammenhang mit der VHL-Erkrankung kann es auch zur Bildung von Zysten im Bereich der Bauchspeicheldrüse kommen. Diese sind ebenfalls grundsätzlich gutartig.

Von einer Veränderung in der Bauchspeicheldrüse sind zwischen 35 und 70 % der VHL-Erkrankten betroffen. Eine Zystenbildung tritt hierbei bei 17 – 56 % der Betroffenen auf, eine Tumorbildung bei 8 – 17%. Bei den VHL-Betroffenen der Typen 1 und 2B ist ein Auftreten häufiger zu verzeichnen.

### Diagnose

Bei VHL-Betroffenen wird die Bauchspeicheldrüse im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchung ebenfalls mit befundet. Dies geschieht im Zusammenhang mit dem CT oder dem MRT des Bauchraums. Hierbei ist es von Vorteil, wenn die Untersuchung von einem erfahrenen Arzt durchgeführt wird, denn bei den NET-Tumoren ist der Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe entscheidend für die Qualität der Aufnahme.

Wird hierbei das Vorhandensein eines Tumors festgestellt, so kann zur genaueren Abklärung eine Endoskopische Ultraschalluntersuchung (Endosonographie) durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung wird - wie bei einer Magenspiegelung - ein dünner, weicher und biegsamer Schlauch (Endoskop) durch den Mund bis in den Magen und Zwölffingerdarm vorgeschoben. Am Ende des Endoskops befindet sich ein kleiner Ultraschallkopf. Wegen der engen Lagebeziehung der Bauchspeicheldrüse zu Magen und Zwölffingerdarm können selbst sehr kleine Veränderungen dargestellt werden. Die Endosonographie ermöglicht es darüber hinaus, mit Hilfe einer feinen Nadel Gewebe zu entnehmen, das anschließend von einem Gewebespezialisten (Pathologen) feingeweblich untersucht werden kann.

Weiterhin kann eine Laboruntersuchung durchgeführt werden, die bei den VHL-Betroffenen aber nicht im Vordergrund steht, denn die NET-Tumoren sind regelmäßig hormonell nicht aktiv, so dass ein unauffälliger Befund nicht heißt, dass auch kein Tumor vorhanden ist.

### Chirurgische Therapie

Die **Zysten** bedürfen grundsätzlich keiner operativen Entfernung. Es ist ausreichend, ihren Verlauf zu überwachen. Gegebenenfalls kann bei großem Wachstum eine Punktion nötig werden. Eine operative Entfernung kommt dann in Betracht, wenn sich aufgrund der Größe der Zysten Beschwerden ergeben.

Auch bei den Tumoren ist jedenfalls bis zu einer Größe von einem cm eine 12-monatige Verlaufskontrolle völlig ausreichend. Erreicht der Tumor eine Größe von drei cm so ist er operativ zu entfernen, denn ab dieser Größe steigt das Risiko der Metastasierung. In der Zwischenzeit, also von einem bis zu drei cm Größe, ist eine differenzierte Betrachtung nötig. Eine Entfernung ist dann ratsam, wenn der Tumor stark wachsend, endokrin aktiv oder auf andere Weise symptomatisch ist.

NET, die eine Größe von 3 cm erreicht haben, sollten so organschonend wie möglich behandelt werden, um eine möglichst hohe Lebensqualität der Betroffenen zu gewährleisten. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene Operationstechniken.

Bei der **Enukleation** liegt der Tumor so günstig, dass er aus der Bauchspeicheldrüse herausgeschält werden kann, ohne dass anderes Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wird.

Befindet sich der Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, sollte die sogenannte **duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion** durchgeführt werden. Bei dieser Operation wird der Pankreaskopf aus dem Duodenum (Zwölffingerdarm) herausgeschält. Dies ist technisch sehr anspruchsvoll. Der Gallengang muss geschont werden, damit der Abfluss der Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm nicht gestört wird. Das verbleibende Pankreas wird dann an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht. Dieser Operationsteil ist besonders diffizil, weil diese Verbindung zwischen dem Pankreas, seinem Gang und dem aufgenähten Dünndarm erheblichen Belastungen durch das aggressive Bauchspeicheldrüsensekret ausgesetzt ist. Der Magen und das Duodenum bleiben komplett erhalten. Der noch gebildete Bauchspeichel wird in den oberen Teil des Dünndarms zu der Nahrung und dem Gallesekret zugeleitet, damit die Verdauung normal funktionieren kann.

Ein Tumor im Pankreasschwanz kann mit der **milzerhaltenden Linksresektion** operiert werden. Bei dieser Operation wird ein mehr oder weniger großer Teil der Pankreas entfernt. In der Regel wird der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen und in manchen Fällen wird eine Drainage des Ganges an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge vorgenommen. Es wird versucht, bei dieser Operation die Milz zu erhalten.

Eine **Segmentresektion** wird dann durchgeführt, wenn der Tumor im eigentlichen Körperbereich der Bauchspeicheldrüse liegt. Hierbei wird die Bauchspeicheldrüse vor und nach dem Tumor durchtrennt. Anschließend werden die durchtrennten Teile mit einer Dünndarmschlinge wieder miteinander verbunden.

Die sogenannte **Whipple-Operation**, bei der zwei Drittel des Magens, der Zwölffingerdarm, die Gallenblase und der Pankreaskopf entfernt werden, sollte heute bei NET, die noch keine Metastasen verursacht haben, nicht mehr zur Anwendung kommen. Denn durch diese Art der Operation ist das Verdauungssystem des Betroffenen empfindlich gestört und somit auch die Nahrungsaufnahme nur noch eingeschränkt möglich. Eine Blutzuckererkrankung ist so gut wie unvermeidlich. Diese postoperativen Probleme treten nach einer organschonenden Operation nicht auf und verbessern daher die Lebensqualität um ein vielfaches.

Wenn der Tumor aufgrund seiner Größe bereits gestreut hat, muss eine weitergehende Entfernung (Pankreatektomie) stattfinden, denn es besteht die Gefahr, dass Lymphgewebe betroffen ist. Auch an eine anschließende Strahlen- oder Chemotherapie ist dann zu denken.

### **Zusammenfassung**

Pankreaszysten treten bei 17-56 % der VHL Betroffenen auf und müssen nur dann behandelt werden, wenn sie Probleme verursachen. Inselzelltumoren (neuroendokrine Tumoren = NET) treten bei 8-17 % der Betroffenen auf und sollten bei einer Größe von 3 cm organschonend operiert werden, da ansonsten das Risiko von Metastasen ansteigt. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene organerhaltende Operationstechniken. Ist der NET bereits bösartig, muss onkologisch radikal behandelt werden. Die Prognose der NET ist im Vergleich zu den duktalem Adenokarzinomen deutlich besser. Der chirurgische Eingriff sollte in einem speziellen Zentrum erfolgen, das über ausreichend Erfahrung und Sicherheit verfügt.

VHL-Rundbrief Feb./2005; Heft 1; Jahrgang 6

## Tumoren der Bauchspeicheldrüse bei der von Hippel - Lindau Krankheit Von Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg im Breisgau

Die Tumoren der Bauchspeicheldrüse zählen zu den typischen Veränderungen der VHL Krankheit. Sie gehen von den Inselzellen aus und werden auch Neuroendokrine Tumoren genannt. Inselzellen kommen verstreut in der gesamten Bauchspeicheldrüse vor und sind allgemein bekannt als Produktionsort des Hormons Insulin. Hierin zeigt sich beispielhaft die neuroendokrine Zelle, die von den Nervenzellen (neuro-) sich ableitet und durch Hormonausschüttung (endokrin, hier Insulin) Steuerungsfunktionen ausübt.

Das Freiburger VHL-Register wurde jetzt hinsichtlich dieser Tumoren neu überprüft. Es liegen Daten von 19 Patienten vor, anhand derer die folgenden Aussagen getroffen wurden. Der Nachweis eines Tumors erfolgt üblicherweise anhand der Untersuchung mit dem Mikroskop, wofür man Operationsgewebe oder Gewebe, das mittels Feinnadelpunktion gewonnen wurde, braucht. Das ist nur von 14 der Patienten bekannt; bei 5 Patienten wurde die Diagnose lediglich anhand der radiologisch durch CT oder MRT nachgewiesenen Veränderungen gestellt. Da Inselzellen viele verschiedene Hormone bilden können, werden diese im Blut in der Regel nur gemessen, wenn Krankheitszeichen darauf hinweisen, dass eine Einschleusung in den Blutkreislauf vorliegen könnte. Eine routinemäßige Messung erfolgte deshalb nicht. Die wenigen erfolgten Hormonmessungen zeigten Normalwerte. Bei der VHL Erkrankung sind somit diese Tumoren in der Regel klinisch stumm.

Die Patienten waren bei Diagnose 13-55, im Mittel 34 Jahre alt. Es waren 5 Männer und 14 Frauen betroffen. Die zugrunde liegenden Mutationen sind von 18 Patienten bekannt: Es waren die Mutationen VHL c. 421 G>T, 505 T>C, 553 G>A, 562 ins T, 666 T>C, 677-2 A>G, 691/92 del GA, 695 G>A, 695 G>C, 712 C>T, 713 G>A, 746 T>C und eine größere Deletion.

Angaben zur Größe sind von 14 Patienten vorhanden. Die Durchmesser lagen zwischen 2 und 8 cm im Mittel. Nur von zwei Patienten wissen wir, dass mehr als 1 Tumor vorhanden war. Absiedlungen (Metastasen) sind bei 5 Patienten dokumentiert. Hier waren die Tumoren 4 cm und mehr im Durchmesser groß. Die Metastasen fanden sich immer in der Leber, in einem Fall auch in den Knochen. Es gab aber auch große Tumoren (bis 8 cm im Durchmesser), bei denen keine Metastasen vorkamen. Zur Wachstumsgeschwindigkeit konnten Bilder von nur 7 Patienten, von denen mehrere CT oder MRT Untersuchungen vorlagen, ausgewertet werden. Es bleibt somit unklar, ob die Daten repräsentativ sind. Die Größenzunahme der Tumoren war insgesamt gering. In einem Fall kam es über 4 Jahre zu überhaupt keinem Tumorwachstum. In anderen Fällen war die jährliche Zunahme des Durchmessers 0,5 bis 0,8 cm.

Nach Operation hängt das Befinden von dem genauen Sitz des Tumors ab. Eine große Operation, bei der neben dem Tumor auch andere Strukturen wie Zwölffingerdarm und anderes entfernt werden, ist bei Tumoren des Bauchspeicheldrüsenkopfes notwendig. Hier sind Folgeschäden möglich; Einzelheiten wurden zu den erfassten Patienten aber nicht immer dokumentiert. Eine alternative Operationsmöglichkeit wäre die Ausschälung (Enukleation) des Tumors, was bei kleinen Tumoren je nach spezieller Situation möglich sein kann. Hierbei sind Folgeschäden weniger wahrscheinlich.

Alle 19 Patienten hatten weitere Veränderungen aus dem Spektrum der VHL Krankheit, wobei einige Patienten nur unvollständig untersucht waren. Retinale Angiome fanden sich bei 11 von 14, Hirn- und Rückenmarkstumoren bei 12/16, Nierenkarzinome bei 10/19 und Phäochromozytome bei 8/19 entsprechend untersuchten Patienten.

Zusammenfassend sind Tumoren der Bauchspeicheldrüse bei der VHL Krankheit bei den ganz überwiegend deutschen Patienten selten (etwa 3%-4%). Die Tumoren werden bei CT oder MRT Untersuchungen ab einer Größe von ca. 1 cm erfasst. Das Wachstum ist langsam. Tumoren von 3 cm oder größerem Durchmesser sollten operiert werden.

VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte -  
Hrsg. Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien  
e.V., Nov. 2002

Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Beitrag: Veränderungen der Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse (in der Fachsprache Pankreas genannt) erstreckt sich von links nach rechts im hinteren Oberbauch. Das Pankreas liegt unmittelbar neben Magen und Dünndarm. Es besteht aus zwei drüsigen Anteilen: Der eine produziert ein Sekret, das für die Verdauung wesentlich ist; es fließt über den großen Pankreasgang zusammen mit der in der Leber gebildeten Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm. Den anderen Anteil bilden die Inselzellen, in denen u. a. Insulin gebildet wird, das den Blutzucker reguliert. Bei der Von Hippel-Lindau Erkrankung kommen häufig Pankreaszysten (bläschenartige Flüssigkeitsansammlungen) und selten Inselzelltumoren vor.

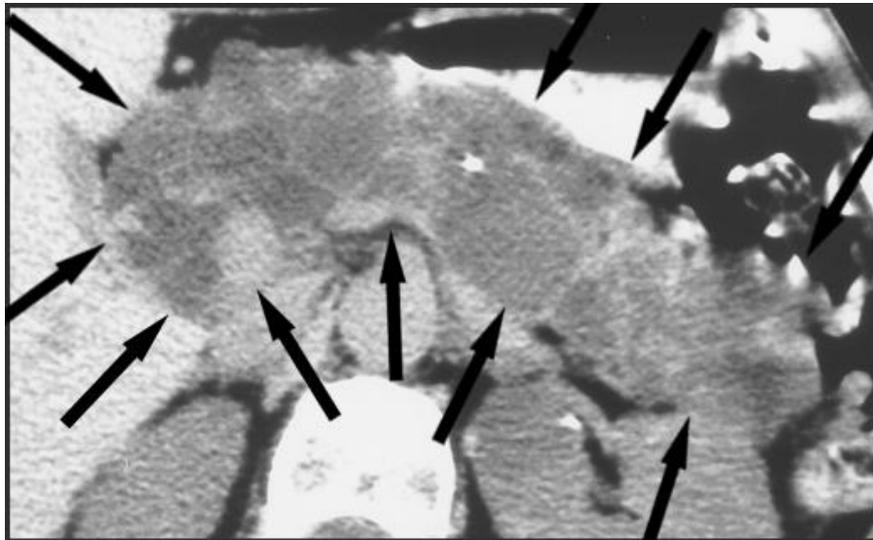


Abb. 22:  
Multiple Bauchspeicheldrüsenzysten bei VHL-Erkrankung. Die gesamte Bauchspeicheldrüse ist von Zysten durchsetzt. Das ganze Organ ist durch die Pfeile gekennzeichnet.  
Computertomographie des Bauches

Pankreaszysten sind meist über das gesamte Organ verteilt und unterschiedlich groß (Abb. 22). Dadurch kann es zu einer beträchtlichen Vergrößerung des gesamten Pankreas kommen. Pankreaszysten verursachen meistens keine Beschwerden und stellen auch keinen Tumor dar. Sehr große Zysten oder eine massive Vergrößerung des Pankreas können Druckgefühl oder eine Einengung des Speiseweges und hierdurch Krankheitszeichen auslösen. Eine Verlegung des Pankreasganges oder der Gallenwege ist sehr selten, kann aber zu schweren Entzündungen führen. In solch seltenen Situationen ist eine Operation notwendig. Große Zysten, die Beschwerden verursachen, können auch punktiert und verödet werden. Vereinzelt bilden sich umschriebene zystische Knoten, die feingeweblich einem gutartigen Zystadenom entsprechen.

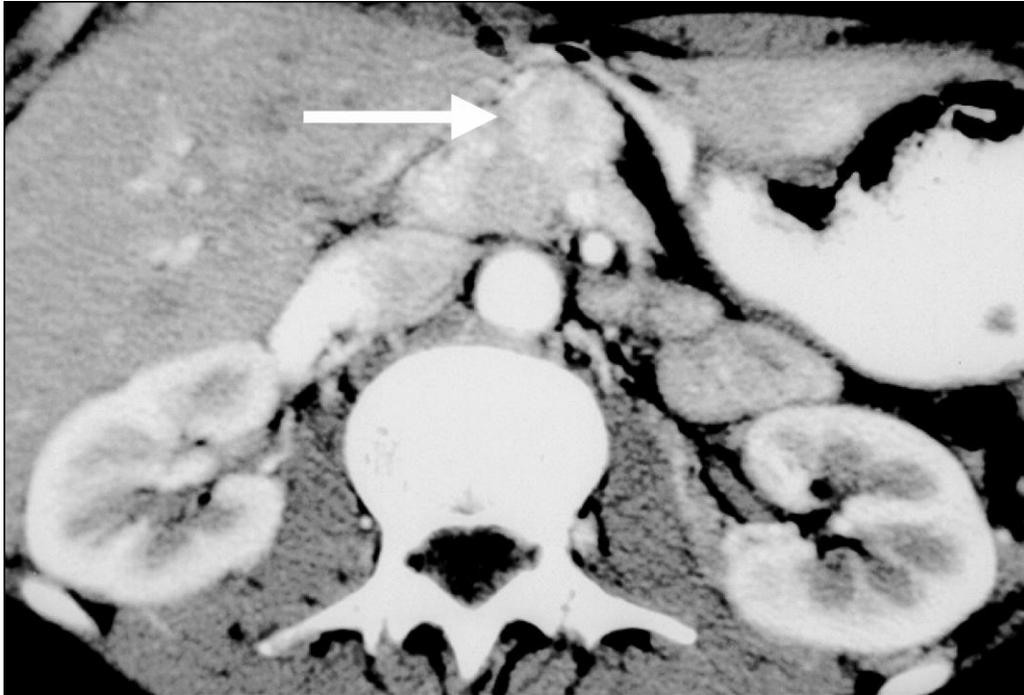


Abb. 23:  
Inselzelltumor (Pfeil) der Bauchspeicheldrüse bei VHL-Erkrankung.  
Computertomographie des Bauches mit intravenösem Kontrastmittel, das beide Nieren gut anfärbt.

Inselzelltumoren (Abb. 23) sind bei VHL-Patienten selten. In den verschiedenen Serien liegt der Anteil zwischen 1% und 5%. Es können sich einzelne oder mehrere Tumoren bilden. Die Abgabe von Hormonen (z.B. Insulin) in die Blutbahn ist bei VHL-Patienten selten. Daher sind Inselzelltumoren bei der VHL-Erkrankung in der Regel asymptomatisch und werden bei Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Inselzelltumoren können sich als gutartig oder bösartig erweisen. Nach bisherigen Untersuchungen ist mit einer Absiedlung erst ab einer Größe von etwa 3 cm zu rechnen. Aus diesem Grunde ist dies die kritische Grenze, bei der zu einer Operation geraten wird. Die Operationen erfordern einen großen Bauchschnitt und sind technisch nicht einfach durchzuführen, insbesondere wenn mehrere Inselzelltumoren vorliegen und wenn diese im Bereich des sog. Pankreaskopfes gelegen sind.

## VHL-Rundbrief Feb./2000; Heft 1; Jahrgang 1 Behandlung von Pankreastumoren

Deutsche Übersetzung von Sven Gläsker eines Artikels von Steven K. Libutti, M.D., Peter L. Choyke, M.D., David L. Bartlett, M.D., Hernan Vargas, M.D., McClellan Walther, M.D., Irina Lubensky, M.D., Gladys Glenn, M.D., W. Marston Linehan, M.D. und H. Richard Alexander, M.D., Bethesda, Maryland<sup>1</sup>

Die häufigste Läsion der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) bei VHL sind Zysten und seröse Zystadenome, die einzeln oder multipel auftreten können und je nach Familie bei 35 bis 75 % der VHL Patienten zu finden sind.<sup>2</sup> Dabei sind Zysten mit 70 % bei weitem die häufigste Veränderung. Obwohl diese Zysten und Zystadenome die Sekretion von Enzymen und Hormonen, die für die Verdauung wichtig sind, beeinträchtigen können und obwohl sie den Darm oder Gallengänge komprimieren oder verlegen können, sind sie keine bösartigen Tumoren und bilden keine Tochtergeschwulste (Metastasen). Die meisten zystischen Veränderungen sind gutartig und verursachen keine Krankheitszeichen (Symptome).

Das Pankreas kann so mit Zysten besetzt sein, dass nur noch wenig eigentliches Pankreasgewebe übrigbleibt. In einigen Fällen kann dies zu einem Funktionsverlust des Pankreas mit Entwicklung von Fettstühlen oder einem Diabetes führen. Solide VHL-assoziierte Veränderungen des Pankreas sind seltener und es handelt sich dabei meist um sogenannte neuroendokrine Tumoren oder mikrozystische Adenome. Neuroendokrine Tumoren sind meist "stumm", was bedeutet, dass sie keine Hormone produzieren, die im Urin oder Blut nachgewiesen werden könnten. Sie sind daher schwer zu entdecken und können übersehen werden solange der Arzt nicht gezielt nach ihnen sucht.

Zysten und Zystadenome sind gutartig; neuroendokrine Tumoren können hingegen bösartig sein und metastasieren - meist in die Leber.

Pankreasveränderungen treten häufig in denjenigen Familien auf, in denen auch Phäochromozytome vorkommen. In der Studie von Jennings<sup>3</sup> hatten 13 der 30 Patienten mit Pankreasveränderungen auch ein Phäochromozytom. Wir untersuchen derzeit noch die Mutationsmuster unserer Patienten. Wenn wir unsere genetischen Untersuchungen abgeschlossen haben werden, hoffe ich in der Lage zu sein, anhand der genetischen Mutation vorhersagen zu können, wer wahrscheinlich eine frühzeitige Operation benötigt und wer nicht.

Wir sammeln derzeit Daten darüber, was passiert, wenn man diese Tumoren nicht behandelt. Zweck dieser Studie war es, diagnostische und therapeutische Kriterien zu etablieren, die das Risiko eines metastasierenden Krebses aus einem neuro-endokrinen Pankreastumor minimieren und den Erhalt gesunden Pankreasgewebes bei VHL Patienten maximieren.

Von Dezember 1988 bis November 1997 wurden 256 VHL Patienten an den National Institutes of Health der Vereinigten Staaten untersucht. Diese Studie schloss Nachuntersuchungen der Patienten bis März 1998 ein. Während der Dauer dieser Studie wurden bei insgesamt 30 (12 %) der 256 Patienten solide Veränderungen des Pankreas festgestellt. Bei vier dieser Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose eine Metastasierung nachgewiesen. Von 18 Patienten, deren Tumorgewebe mikroskopisch untersucht wurde, wurde in 17 Fällen das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors bestätigt.

Von allen Patienten wurde die Größe der Tumoren gemessen und ein Vergleich von Größe der Pankreastumoren bei Patienten mit und ohne Metastasen wurde gemacht. Bei Patienten mit Lebermetastasen war der Primärtumor 5 bis 8 cm groß. Bei Patienten ohne Metastasen waren die Primärtumoren 1 bis 5 cm groß. Kein Patient mit einer Tumorgöße unter 5 cm hatte Metastasen. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Pankreasveränderungen und dem Vorhandensein von Metastasen.

Angesichts der Gefährlichkeit neuroendokriner Tumoren und der Tatsache, dass über 94 % der Kontrastmittel aufnehmenden Veränderungen sich als neuroendokrine Tumoren entpuppten, haben wir eine Strategie angenommen, dass alle Kontrastmittel aufnehmenden Veränderungen des Pankreas als neuroendokrine Tumoren anzusehen sind bis das Gegenteil durch eine Untersuchung des Operationsmaterials bewiesen wird. Zystischer Befall des Pankreas und mikrozystische Adenome sind gutartige Verhältnisse. Aber neuroendokrine Tumoren des Pankreas bei VHL Patienten können sich bösartig verhalten.

Solide Veränderungen des Pankreas treten bei VHL Patienten tendenziell multipel auf und können im Kopf, Körper oder Schwanz des Pankreas vorkommen (siehe Abbildung 1). Sogar nach der Resektion besteht die Gefahr, dass das Pankreas neue Veränderungen entwickelt, was auch für die anderen

im Rahmen der von Hippel-Lindau Krankheit befallenen Organe gilt. Daher haben wir für das Pankreas ein organerhaltendes Vorgehen ähnlich der Vorgehensweise bei der Behandlung von VHL assoziierten Nieren- und Nebennierentumoren. Soweit möglich vollführen wir eine Enukleation dieser soliden Veränderungen, eine Art Ausschälen des Tumors unter Erhaltung von möglichst viel Pankreasgewebe. Das kann sich bei diesen Patienten schwierig gestalten, da sie oft mehrere Zysten gleichzeitig haben. Wir benutzen während der Operationen Ultraschall. Dieser intraoperative Ultraschall war ein wichtiges Werkzeug bei diesen Operationen, weil Veränderungen zu entdeckt wurden, die in einer vorhergehenden Bildgebung nicht auffielen. Auch kann der ausführende Pankreasgang klar abgegrenzt werden, wodurch eine sichere Entfernung großer Tumoren ermöglicht wird.

VHL-assoziierte neuroendokrine Tumoren wachsen tendenziell langsam. Unserer Erfahrung nach scheint das Metastasierungsverhalten mit der Größe des Primärtumors zu korrelieren. Daher haben wir unser Vorgehen in Tabelle 1 skizziert. Bei VHL Patienten, bei denen Kontrastmittelaufnehmende solide Tumoren des Pankreas im CT entdeckt werden, werden die Tumoren genau vermessen. Veränderungen von weniger als 1 cm Größe werden nach 12 Monaten durch ein CT kontrolliert. Tumoren zwischen 1 und 3 cm werden abhängig vom Ort ihres Auftretens behandelt. Wenn der Tumor im Pankreaskopf entdeckt wird, wird sie ab einer Größe von 2 cm operiert. Wegen anatomischer Begebenheiten in dieser Region und Vorzug der Enukleation gegenüber der Resektion des Pankreaskopfes bevorzugen wir, diese Tumoren vor dem Überschreiten der erlaubten Größe zu entfernen. Tumoren im Körper oder Schwanz des Pankreas, die durch eine Teilresektion des Pankreas entfernt werden können, werden bis zum Erreichen einer Größe von 2 bis 3 cm überwacht. Bei Patienten, die zur Behandlung eines anderen VHL assoziierten Tumors wie Nierentumor oder Phäochromozytom eine Operation benötigen, wird auch die Entfernung des Pankreastumors sofort erwogen.

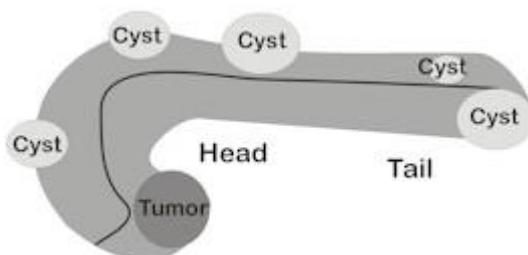
Wir haben versucht, ein rationales Vorgehen für Diagnose und Therapie von VHL-assoziierten Pankreastumoren zu etablieren. Basierend auf unsere Erfahrung mit diesen Tumoren glauben wir, dass die Richtlinien aus Tabelle 1 ermöglichen, das Risiko von Metastasen zu minimieren und die Funktion des Pankreas zu erhalten. Es ist unsere Hoffnung, dass wir zu einem besserem Verständnis dieser Tumoren erreichen werden und weitere Möglichkeiten entwickeln, um das Risiko neuroendokriner Pankreastumoren bei VHL Patienten zu reduzieren.

#### Anhang:

#### Referenzen:

1. Abridged from Libutti et al., "Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease: diagnostic and management recommendations." *Surgery* (1998) 124:1159-9
2. Neumann, HPH et al., Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome, *Gastroenterology* (1991) 101:465-71.
- Hough DM et al., Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *AJR* (1994) 162:1091-4
- 3) Jennings MC et al., Abdominal manifestation of von Hippel-Lindau disease and the radiological screening protocol for an affected family. *Clin Radiol.* (1988) 39:363-7

Text ins Deutsche übersetzt von Sven Gläsker aus: VHL Family Forum, Volume 7, Number 3, September 1999. Zeitschrift der VHL Family Alliance, 171 Clinton Road, Brookline, MA 02445-5815, USA



#### Abbildung 1:

VHL im Pankreas. Es zeigen sich mehrere Zysten (Cyst) und ein Tumor im Pankreaskopf. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Choyke.

Tabelle 1: Solide Tumoren des Pancreas bei VHL: Behandlungsempfehlungen

Läsionen  $\leq$  1 cm werden alle 12 Monate mit CT oder MRT überwacht

Läsionen 1 - 3 cm: Unterschiedliche Einschätzung von Fall zu Fall

Läsionen  $>$  3 cm, Tumoren, die symptomatisch oder endokrin aktiv sind und solche, die im Wachstum begriffen sind, werden reseziert.

Patienten, die einer explorativen Laparotomie wegen anderer VHL Tumoren unterzogen werden, werden für eine Resektion des Pancreastumors in Betracht gezogen

Soweit möglich Enukleation