



Verein für von der von-Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.

VHL-Rundbrief Feb./2000

Heft 1

Jahrgang 1

Die Bedeutung der Keimbahnanalyse des *VHL* Gens bei Patienten mit Hämangioblastom des Zentralen Nervensystems

von Sven Gläsker, Bernhard U. Bender, Thomas W. Apel, Ernst Natt, Vera van Velthoven, Rudolf Scheremet, Josef Zentner, Hartmut P.H. Neumann, Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany¹

Einleitung: Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems (ZNS), können aber durch große Zysten in der hinteren Schädelgrube lebensbedrohlich sein oder können im Rückenmark Querschnittslähmungen verursachen. Durch die Fortschritte der letzten Jahre sind die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten ausgezeichnet, allerdings bereitet das multifokale Auftreten und Rezidive bei VHL Patienten häufig Probleme.

Hämangioblastome können sporadisch oder als Teil der von Hippel-Lindau (VHL)-Erkrankung vorkommen. Dabei wird die Diagnose der VHL-Erkrankung häufig über lange Zeit nicht gestellt, da weitere Manifestationen der Erkrankung asymptomatisch sein können und die Diagnose VHL bei Hämangioblastompatienten häufig nicht berücksichtigt wird. Eine rechtzeitige Diagnose ist aber für die betroffenen Patienten und ihre Verwandten von entscheidender Bedeutung.

Seit der Entdeckung des *VHL* Tumorsuppressorgens im Jahre 1993 besteht die Möglichkeit der Gentestung anhand einer Blutprobe. Wegen der vielfältigen therapeutischen Optionen der VHL assoziierten Läsionen sollte VHL Patienten die genetische Untersuchung angeboten werden, was unter anderem auch 1996 von der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO) vorgeschlagen wurde².

Wir haben eine große Serie von Hämangioblastompatienten erforscht, um die Bedeutung der genetischen Untersuchung abzuschätzen. Weiterhin haben wir nach Zusammenhängen zwischen speziellen Mutationen und klinischem Erscheinungsbild gesucht.

Dazu haben wir ein Register aller Hämangioblastompatienten aufgestellt, die in den Jahren 1983 bis 1998 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg operiert wurden. Dazu kamen Patienten, die anderswo operiert wurden. Bei allen Patienten haben wir systematisch klinische Daten und eine genaue Familienanamnese erhoben. Allen Patienten haben wir dann eine genetische Untersuchung angeboten. Die dabei angewandten Methoden sind in der Originalarbeit beschrieben¹.

Ergebnisse: Bis September 1998 konnten 141 Patienten in unser Register aufgenommen werden. Die Tumoren von 63 % der Patienten lagen im Kleinhirn, vorzugsweise in den Hemisphären. Fünf Prozent der Tumoren lagen im Hirnstamm und 32 % der Tumoren waren im Rückenmark zu finden.

Inhaltsverzeichnis:

- Die Bedeutung der Keimbahnanalyse des *VHL* Gens bei Patienten mit Hämangioblastom des Zentralen Nervensystems
- Die endoskopische Operation beim Phäochromozytom
- Behandlung von Pankreastumoren
- Dankschreiben für Internetpräsenz
- Aktuelles aus dem Verein

GENETISCHE UNTERSUCHUNG

Bei 81 der 141 Patienten haben wir eine Mutation im *VHL* Gen gefunden. Insgesamt waren es 42 verschiedene Mutationen. Bevölkerungsbezogene Berechnungen zeigten, dass in der Region Südbaden bei etwa 22 % der Patienten mit Hämangioblastom eine Keimbahnmutation vorlag. Aufgeteilt in Altersgruppen ergab sich, dass 36 % der Patienten unter 40 Jahren betroffen waren, während nur 10 % der über 40jährigen betroffen waren. Die Sensitivität der genetischen Untersuchung lag bei 86 %, was bedeutet, dass 14 % der Patienten mit *VHL* durch den genetischen Test nicht entdeckt werden konnten.

KLINISCHE DATEN

Eine Aufarbeitung der klinischen Daten der 81 Patienten mit einem primär symptomatischem Hämangioblastom und *VHL* ergab folgendes: 36 % der Patienten hatten schon vorher andere symptomatische Manifestationen der von Hippel-Lindau Krankheit. 30 % hatten retinale Angiome und 6 % hatten Phäochromozytome. Keiner hatte vorher schon ein Nierenkarzinom. Eine positive Familiengeschichte hatten für einen Gehirntumor 50 % und für andere *VHL* assoziierte Tumoren 84 % der Patienten. Bei 70 % der Patienten konnten durch klinische Untersuchungen, die in Tabelle 1 aufgelistet sind, asymptotische Tumoren entdeckt werden. Davon hatten 78 % retinale Angiome, 18 % Phäochromozytome und 16 % Nierenkarzinome.

Multiple Hämangioblastome fanden wir bei der Erstvorstellung bei 19 % unserer *VHL* Patienten. In den Nachfolgeuntersuchungen hatten dann doch 73 % mehrere Tumoren.

ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN GENETISCHEN UND KLINISCHEN DATEN

Durch einen Vergleich von Patienten mit und ohne *VHL* Mutation haben wir folgendes festgestellt: Die *VHL* Patienten hatten die Tumoren tendenziell eher im Rückenmark als die Patienten ohne *VHL* und waren außerdem durchschnittlich 11 Jahre jünger. Weiterhin verglichen wir *VHL* Patienten mit verschiedenen Mutationstypen. Diejenigen mit einer Mutation, die zu einer lokalen Veränderung des *VHL*-Proteins führt wurden denen gegenübergestellt, deren Mutation zu einer Verkürzung des Proteins führt. Dabei fiel auf, dass die mit verkürztem Protein einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf

hatten. Sie hatten häufiger multiple Tumoren und mussten häufiger mehrmals operiert werden.

ASYMPTOMATISCHE HÄMANGIOBLASTOME

Durch die genetische Untersuchung von Familienmitgliedern unserer Patienten mit symptomatischem Hämangioblastom und nachfolgender klinischer Untersuchung konnten 82 asymptotische Hämangioblastome bei insgesamt 21 Patienten gefunden werden.

Diskussion

Hämangioblastome könne sporadisch vorkommen oder familiär als Manifestation der *VHL*-Krankheit auftreten. Trotz der im allgemeinen guten Kontrollierbarkeit dieser Tumoren benötigen die Patienten mit familiären Hämangioblastomen und ihre Familien eine grundsätzlich anderer Betreuung. Wegen der starken Variabilität des Schweregrades, der Anzahl der Läsionen und der Anzahl der betroffenen Organe sowie der oft nicht sorgfältig genug erhobenen Familienanamnese bereitet die Diagnose dieser Krankheit noch immer Schwierigkeiten und wird oftmals nicht gestellt.

Die Diagnose wird meist um 4,5 Jahre verpasst, obwohl ein frühzeitiges Entdecken *VHL* assoziierter Tumoren für eine gute Behandlung unabdingbar ist. Da Hämangioblastome meist die erste Manifestation der Erkrankung sind, kommt der molekulargenetischen Untersuchung als sicherster Möglichkeit neben Familienanamnese und klinischer Untersuchung bei der Diagnostik eine Schlüsselstellung zu. Sie hat die höchste Sensitivität aller Verfahren. Wir konnten bei 86 % unserer *VHL* Patienten eine Mutation entdecken. Durch eine Verbesserung der Methodik kann die Sensitivität noch gesteigert werden und erste Studien berichten schon von einer Sensitivität von 100 %.

In dem nachfolgenden in Tabelle 1 aufgelisteten klinischen Untersuchungsprogramm für *VHL* Patienten wurden dann bei 70 % der Patienten asymptotische Tumoren anderer Organe entdeckt werden. Diese wurden durch Nachfolgeuntersuchungen überwacht und – falls notwendig – in einem frühen Stadium operiert. Durch die molekulargenetische Familienuntersuchung und nachfolgende

bildgebende Untersuchung positiv getesteter Personen entdeckten wir 82 Hämangioblastome in insgesamt 21 Patienten. Diese konnten in einem frühen Stadium kontrolliert werden und operiert werden bevor Symptome auftreten. Im Gegensatz dazu werden die Hälfte der symptomatischen Patienten als Notfälle eingeliefert.

Diese Daten zeigen, dass die molekulargenetische Untersuchung bei allen Hämangioblastom-Patienten von entscheidender klinischer Bedeutung ist. Bei Patienten mit einem einzelnen Hämangioblastom und keiner weiteren Manifestation der Erkrankung ist es die einzige zuverlässige Möglichkeit der Diagnostik. Immerhin fanden sich bei 9 von 66 (14 %) der Patienten in dieser Gruppe Mutationen, davon waren zwei älter als 60 Jahre. Auch für Familienmitglieder der positiv getesteten Hämangioblastom-Patienten ist die molekulargenetische Untersuchung die einzige sichere diagnostische Möglichkeit, da sie unter Umständen noch keine Manifestationen der Erkrankung haben und es keinen Sinn

macht, nicht betroffene Familienmitglieder ständig klinisch zu untersuchen. Und auch für die Hämangioblastom-Patienten, die offensichtlich von der VHL-Krankheit betroffen sind, ist der genetische Test zu empfehlen, da dadurch zum einen die Diagnose gesichert werden kann und zum anderen vielleicht in Zukunft ein spezieller Verlauf der Erkrankung vorhergesagt werden kann, was für die Therapie von Bedeutung ist.

Unsere Resultate stehen in Einklang mit den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology, dass genetische Untersuchungen für Risikopatienten angeboten werden sollten und in verantwortlicher Weise in die Behandlung und Prävention onkologischer Erkrankungen eingebunden werden sollten². Unserer Ansicht nach sollten alle Patienten mit Hämangioblastom des ZNS als Risikopatienten in diesem Sinne angesehen werden. Da die Untersuchung des *VHL* Gens sicher, kostengünstig und leicht verfügbar ist, empfehlen wir, sie bei allen Patienten mit Hämangioblastome des ZNS durchzuführen.

Anhang:

Tabelle 1: Klinisches Untersuchungsprogramm für potentielle VHL Patienten

-
- Kernspintomographie des Kopfes mit Kontrastmittel (Gadolinium)
 - Kernspintomographie des Spinalkanals mit Kontrastmittel (Gadolinium)
 - Kernspintomographie des Abdomens
 - Augenhintergrunduntersuchung
 - Angiographie der Netzhaut
 - Katecholaminbestimmung im 24 h Urin
-

Referenzen:

1 Sven Gläsker, Bernhard U Bender, Thomas W. Apel, Ernst Natt, Vera van Velthoven, Rudolf Scheremet, Josef Zentner, Hartmut P.H. Neumann (1999) The impact of molecular genetic analysis of the *VHL* gene in patients with hemangioblastomas of the central nervous system.

J Neurology Neurosurgery Psychiatry 67:758-762

2 The American Society of Clinical Oncology (1996) Genetic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol 14: 1730-1736

Die endoskopische Operation beim Phäochromozytom

Von Priv.-Doz. Dr. M.K. Walz, Chefarzt der Klinik für Chirurgie und des Zentrums für

Minimal Invasive Chirurgie Kliniken Essen-Mitte, Henricistraße 92; 45136 Essen;

Tel.: 0201 – 1741809; FAX.: 0201 – 1741812; E-Mail: martin.walz@uni-essen.de

Phäochromozytome sind Tumoren, die meistens in der Nebenniere entstehen. Sie produzieren Stresshormone (Adrenalin und Noradrenalin), die von den Tumoren in den Blutkreislauf abgegeben werden. Dies kann zu stark erhöhten Blutdruckwerten, zum Herzrasen, zur plötzlichen Blässe und zum vermehrten Schwitzen führen. Damit haben diese Tumoren gefährliche Nebenwirkungen, und sollten bald operiert werden.

Die Nebennieren sind Drüsen, die versteckt mitten im Körper liegen. Sie sind von den großen inneren Organen (Leber, Milz, Magen, Bauchspeicheldrüse, Nieren) umgeben und befinden sich außerdem direkt neben der Bauchschlagader und der unteren Hohlvene. Diese besondere anatomische Lage macht operative Eingriffe an diesen Organen verhältnismäßig kompliziert, weshalb sie meistens von Spezialisten durchgeführt werden. In der Vergangenheit konnten die Nebennieren nur operiert werden, in dem man einen relativ großen, ca. 20 - 25 cm langen Leibschnitt entweder an der Bauchdecke längs- oder querverlaufend oder am Rücken vornahm. Beim hinteren Schnitt war auch die Entfernung der 11. oder 12. Rippe erforderlich. Natürlich sind derart große Operationswunden für den Patienten mit erheblichen, manchmal auch chronischen, postoperativen Schmerzen verbunden.

In den letzten Jahren sind erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Nebennieren-chirurgie erzielt worden. So ist es inzwischen möglich, diese Organe und die darin befindlichen Tumoren – also auch die Phäochromozytome - mit Hilfe der "Schlüssellochchirurgie" zu operieren. Dabei sind nur noch kurze Einschnitte in die Haut nötig. In diese Hautöffnungen werden wenige Millimeter große Metallhülsen gesteckt, durch die man dann mit einer Art Fernsehkamera in den Körper sehen und gleichzeitig operieren kann. Eine dieser neuen Methoden, die wir "posteriore retroperitoneoskopische Adrenalectomie" genannt haben, wurde von uns in Essen 1994 entwickelt und ist von uns inzwischen über 150-mal erfolgreich angewandt worden (Abb. 1).

Die meisten unserer Patienten litten an einseitigen, kleinen, weniger als 5 - 6 cm messenden, gutartigen, hormonproduzierenden Tumoren der Nebenniere. Bei 30 Patienten lag ein Phäochromozytom vor. Grundsätzlich ist bei diesen Patienten eine besonders sorgfältige Vorbereitung auf die Operation notwendig. Um Blutdruckkrisen während des Eingriffs zu vermeiden, werden über mehrere Tage hochdosiert blutdruckstabilisierende Medikamente (sogenannte α -Blocker) gegeben. Dies geschieht bereits während des stationären Aufenthalts.

Die Operation wird in Vollnarkose durchgeführt. Um zur Nebenniere zu gelangen benötigen wir nur 3 Hautöffnungen, eine 10 Millimeter und zwei 5 Millimeter lang. Der Eingriff dauert etwa 90 bis 120 Minuten, am Ende wird der Tumor in einen kleinen Plastikbeutel gesteckt, der dann durch eine der Hautöffnungen herausgezogen wird. Auf diese Weise wird eine Streuung der Tumorzellen sicher vermieden. Am Operationstag darf der Patient aufstehen, trinken und essen, die stationäre Behandlung ist nach etwa drei Tagen beendet. Bei keinem unserer Patienten war bisher eine Blutübertragung nötig. Auch kamen typische operative Komplikationen wie Nachblutungen oder Infektionen bisher nicht vor. Vor allem aber hat uns der niedrige postoperative Schmerzmittelbedarf überrascht: so hat die Hälfte unserer Patienten nach der Operation überhaupt kein Schmerzmittel verlangt und die andere Hälfte nur eine einmalige Gabe innerhalb der ersten Stunden benötigt. Letztlich spielt die Kosmetik auch eine wichtige Rolle, tatsächlich bleiben nach diesem Eingriff kaum sichtbare Narben übrig.

Inzwischen haben wir unsere Operationstechnik noch weiter verfeinert. So ist es nun in geeigneten Situationen möglich, nur das krankhafte Tumorgewebe und nicht - wie früher üblich - die gesamte Nebenniere auf der betroffenen Seite zu entfernen. Auf diese Weise behält der Patient gesunde Organanteile, was in seinem weiteren Leben durchaus bedeutsam werden kann. Besonders wichtig ist dieses organerhaltende Operationsverfahren für Patienten mit beidseitigen Nebennierentumoren, z.B. von Hippel-

Lindau- oder MEN II-erkrankte Patienten mit beidseitigen Phäochromozytomen oder der Anlage, beidseitige Phäochromozytome zu entwickeln. Früher hat man in solchen Fällen fast ausnahmslos beide Nebennieren komplett entfernt, woraufhin die Betroffenen eine lebenslange Hormon-substitution durchführen mußten. Heute kann man dies vermeiden, indem man Teile des gesunden Organs an Ort und Stelle beläßt. Wir haben diese organerhaltende endoskopische Operationstechnik - zum Teil unter Zuhilfenahme der intraoperativen Ultraschalluntersuchung - mittlerweile bei über 30 Patienten erfolgreich angewandt. Bei allen wurde das hormonproduzierende Tumorgewebe vollständig entfernt. Drei Patienten mit beidseitigen Tumoren haben funktionierende, gesunde Nebennierenreste, so daß sie keiner Hormonsubstitution bedürfen.

Auch bei Phäochromozytomen, die sich außerhalb der Nebennieren entwickelt haben, den sogenannten Paragangliomen, können heute endoskopische Verfahren angewandt werden. Dabei richtet sich das Operationsverfahren vorrangig nach der Lokalisation des Tumors. Es muß also in jedem Einzelfall festgelegt werden, wie man am schonendsten zu dem Paragangliom gelangt. Dies kann entweder - so wie bei der Nebenniere - von hinten oder auch einmal von der Seite oder von vorne am besten sein.

Insgesamt gesehen stehen mit den neuen endoskopischen Operationsverfahren sichere und sehr schonende Methoden zur Verfügung, die leider noch nicht überall angeboten werden können.

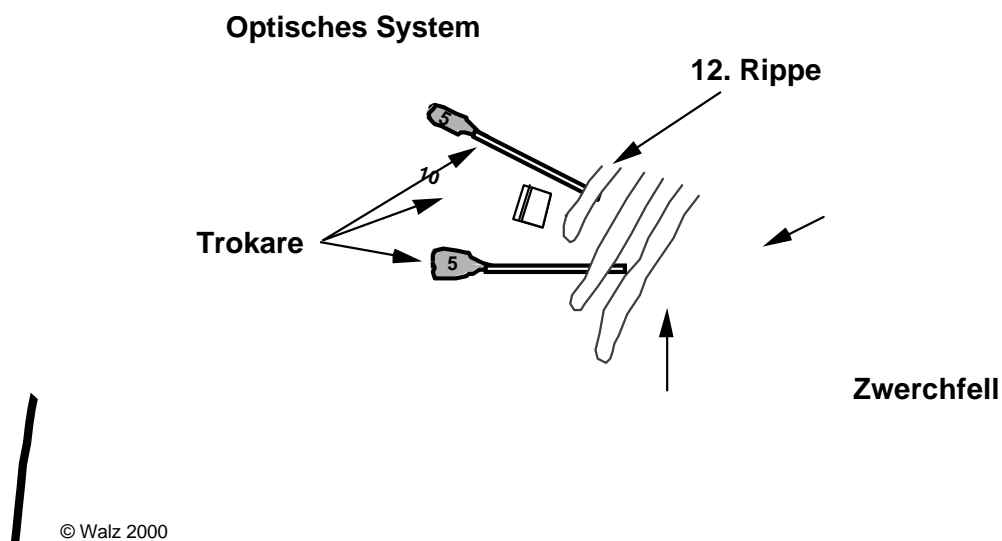


Abb. 1: Schematische Darstellung der anatomischen Situation und der Operationstechnik bei der retroperitoneoskopischen Adrenalektomie.

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, Maryland¹

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.² 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 Tochtergeschwülste (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 Jennings³ 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 Phäo-chromozytom 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

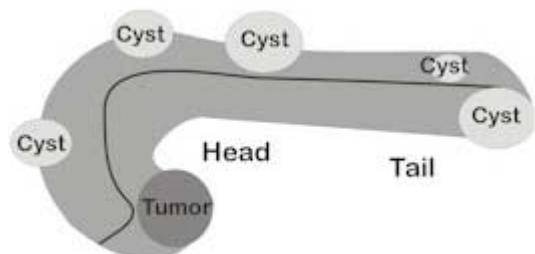


Abbildung 1: VHL im Pankreas. Es zeigen sich mehrere Zysten (Cyst) und ein Tumor im Pankreaskopf. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Choyke.

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

Dankschreiben für Internetpräsenz

Hallo Herr Alsmeier.

Seit Sie mich angerufen haben, ist einige Zeit vergangen. Es ging um die wahrscheinliche VHL Erkrankung meines Vaters (65), der in einer Unfallklinik lag.

Durch die Möglichkeit des Internets bin ich erst auf VHL aufmerksam geworden und habe daraufhin Prof. Neumann und Ihnen eine e-mail mit der Fallbeschreibung meines Vaters geschickt, worauf Sie mich netterweise gleich angerufen haben und auch Prof. Neumann mit einer Rückmail geantwortet hat. Über diese Anteilnahme und der unmittelbaren Antwort war ich überrascht und sehr dankbar. Durch diese Kontakte ist mein Vater mittlerweile per Hubschrauber nach Freiburg verlegt worden und wird dort auf eine große OP vorbereitet ...

Das Interesse an der Erkrankung meines Vaters und den Einsatz unserer Familie war den zuvor behandelnden Ärzten in der Unfallklinik gar nicht so recht. Deshalb sind wir alle sehr froh, mehr

über VHL durch die Vereins-Präsenz im Internet erfahren zu haben und dadurch auch Kontakt mit Freiburg zu bekommen, wo mein Vater mittlerweile VHL-mässig optimal behandelt wird

...

Warum ich Ihnen dies alles schildere hat folgenden Grund:

Im stillen dankbar zu sein ist o.k. Ich halte es aber für sehr wichtig, diesen Dank an diejenigen auszudrücken, die ihn verdient haben, denn er beflügelt zu weiteren Taten. Hätte es im Internet den Verein und die dazugehörige Aufklärung nicht gegeben, so sind wir uns absolut sicher, dass mein Vater in der Unfallklinik verstorben wäre. Ich möchte mich deshalb - auch im Namen meiner Familie - sehr herzlich für diesen Verein und dessen Internetpräsenz bedanken. Dadurch wurde - ich weiß nicht wie viele schon - ein Leben mehr gerettet.

Mit freundlichen Grüßen K. N.

Impressum: Zuschriften an Gerhard Alsmeier, Kleehof 11, 49716 Meppen ☎ 05931-929552
email: g.alsmeier@hippel-lindau.de, Internet: <http://www.hippel-lindau.de>
Bankverbindung: Commerzbank Meppen, Konto-Nr.: 5799788, BLZ: 266 400 49
Vereinsregister Nr.: 886 beim Amtsgericht Meppen